4135987

ALBRECHT VON GRAEFES
ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE
VEREINIGT MIT
ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE
(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING
HEIDELBERG

W. LÖHLEIN
BLOMBERG/LIPPE

H. K. MÜLLER
BONN

A. WAGENMANN
HEIDELBERG

154. BAND. 5. HEFT

MIT 19 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 18. DEZEMBER 1953)

BOSTON
FEB 23 1954
MEDICAL LIBRARY

CATALOGUED
APR 8 1955
L. R. V.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1953

Graefes Arch.

Preis DM 16.80

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie (seit 1938)
vereinigt mit
Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1858 von *Albrecht v. Graefe, F. Bolt, F. C. Donders.* Herausgegeben von *F. Arlt, H. Sattler, E. Fuchs, A. Wagenmann, B. Löhlein, E. Hertel* u. a. Bd. 1, Berlin, Forstner, Bd. 2—33, I (1887) Berlin, H. Peters, Bd. 33, II—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Bd. 92 u. ff. Berlin, Springer.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner,* erschien bis Bd. 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Bd. 1—3, I Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung ab Bd. 3, II—110 (1937), herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweigger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a., Wiesbaden und München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" (seit 1938) vereinigt mit **„Archiv für Augenheilkunde))** erscheint zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihren Arbeiten 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an

Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Bergheimer Str. 20, Universitäts-Augenklinik.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Springer-Verlag
Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 24
Fernsprecher 2440
Berlin W 35, Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

J. F. Bergmann
München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 40535

---

154. Band **Inhaltsverzeichnis.** 5. Heft

Seite

Küchle, H. J., Experimentelle Grundlagen für eine optimale PAS-Therapie in der Augenheilkunde. I. Mitteilung. Der PAS-Gehalt in Blut und Kammerwasser bei verschiedenen Arten der Allgemeinapplikation . . . 467

Münich, W., und H.-H. Dietze, Über den Einfluß von Alloxan auf die Epithelregeneration der Kaninchencornea. Mit 6 Textabbildungen 483

Binder, R., H. Binder, M. Gubatta und W. Ölsinger, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Anticoagulantien und Streptokinase am Tierauge 488

Meesmann, A., und F. Lange, Über die Pupillenverengerung während der Kataraktoperation 491

Huerkamp, B., und W. Zieglitz, Arangehalt der Luft und Glaukom. Mit 2 Textabbildungen 507

Hamburger, F. H., Neue Gesichtspunkte und Erfahrungen in der unblutigen Schielbehandlung 516

Ohm, J., Das Frequenzband des Augenzitterns der Bergleute. Mit 5 Textabbildungen 538

Pau, H., Histochemische Untersuchungen an der Netzhaut. Mit 6 Textabbildungen 546

Kittel, V., und W. Schubert, Über Beobachtungen am Auge caissonkranker Tiere 553

Merkblatt

1. Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden ab sofort erbeten an Herrn

   Prof. Dr. **E. Engelking**, Heidelberg
   Bergheimer Str. 20, Universitäts-Augenklinik

2. Herausgeber und Verlag bitten die Autoren, bei der Abfassung ihrer Manuskripte folgende die **Literatur** betreffende Punkte besonders zu beachten.

   Literaturhinweise sind nicht durch Anmerkungen unter dem Text, sondern **in** diesem mit dem Namen des Verfassers anzuführen. Am Schluß des Beitrages sind die angeführten Veröffentlichungen in einem Literaturverzeichnis, **alphabetisch nach Verfassernamen** geordnet, zusammenzustellen, wobei Zeitschriftenaufsätze mit dem vollen Titel der Arbeit, Angabe der Zeitschrift, Bandzahl (bitte unterstreichen), Seitenzahl und in Klammern gesetzter Jahreszahl anzuführen sind:

   z. B.: Weigelin, E., u. H. Löhlein: Blutdruckmessungen an den episkleralen Gefäßen des Auges bei kreislaufgesunden Personen. Graefes Arch. 153, 202 (1952).

   Die Zeitschriftentitel sind unmißverständlich wiederzugeben, damit sie unsere Setzer fehlerfrei nach den international üblichen Abkürzungen (Periodica medica, Periodica chimica) setzen können.

   Buchzitate sind mit Titel, Auflage, Verlagsort, Verlag und Jahreszahl zu versehen:

   z. B.: Frey, E. u. J.: Die Funktionen der gesunden und kranken Niere. Berlin-Heidelberg-Göttingen: Springer 1950.

   Grundsätzlich ist eine Numerierung des alphabetisch geordneten Literaturverzeichnisses nicht vorgesehen. Lediglich wenn mehrere Arbeiten eines Autors zitiert werden, sind die Arbeiten im Literaturverzeichnis nach ihren Erscheinungsjahren zeitlich anzuordnen und durch in Klammern gesetzte Ziffern zu numerieren. Im Text ist hinter den betreffenden Autorennamen entweder diese Nummer oder die Jahreszahl anzuführen.

   Eine Abweichung von dieser Grundregel, nämlich die Anführung nach Zahlen statt nach Namen, erscheint nur angebracht, wenn viele Literaturhinweise zu einer Textstelle erforderlich sind. In diesen Fällen besteht folgende Möglichkeit:

   Alphabetische Anordnung nach Autorennamen und darüber hinaus fortlaufende Numerierung im Literaturverzeichnis.
   Im Text: Nennung der Autorennamen mit den betreffenden Literaturziffern oder einfache Nummernhinweise.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 467—482 (1953).

Aus der Universitäts-Augenklinik Münster i. Westf.
(Direktor: Prof. Dr. W. Rohrschneider).

Experimentelle Grundlagen für eine optimale PAS-Therapie in der Augenheilkunde*, **.

I. Mitteilung.

Der PAS-Gehalt in Blut und Kammerwasser bei verschiedenen Arten der Allgemeinapplikation.

Von

H. J. Küchle.

Die Anwendung der modernen Tuberkuloseheilmittel (Streptomycin, Conteben, Para-amino-salicylsäure [PAS]) hat in den letzten Jahren auch in der Therapie tuberkulös bedingter Augenerkrankungen eine gewisse Bedeutung erlangt. Dies um so mehr, als Augenleiden tuberkulösen Ursprunges seit dem 2. Weltkrieg eine erhebliche Zunahme erfahren haben (Thiel[54]). Wenn auch — wie erst kürzlich wieder von Thiel sowie Wegner und Zintz[59] betont — ein endgültiges Urteil über den Wert einer Chemotherapie der Augentuberkulose nur nach langjährigen weiteren Beobachtungen (Rezidivfreiheit bisher erfolgreich behandelter Fälle!) möglich sein wird, so berechtigen doch die bisherigen tierexperimentellen und klinischen Behandlungsergebnisse zu gewissen Hoffnungen. Während über die Wirkung des erst kürzlich in die Therapie eingeführten Isonicotinsäurehydrazids (INH) bei tuberkulös bedingten Augenerkrankungen unseres Wissens bisher erst eine Mitteilung vorliegt (Zintz[65]), haben sich Streptomycin, Conteben und PAS bereits einen festen Platz in der Chemotherapie der Augentuberkulose erobert. Die Anwendung aller 3 Pharmaka erscheint bei einer Reihe von Fällen sinnvoll und erfolgversprechend, ohne daß sich dabei in dem sehr umfangreichen Fachschrifttum bisher eine Art Rangordnung abzeichnet. Möglicherweise werden sich nach Sammlung weiterer klinischer Beobachtungen und Erfahrungen — ähnlich wie in der internen Medizin (Heilmeyer[22]) — auch in der Augenheilkunde für die einzelnen Therapeutica noch mehr als bisher bestimmte Indikationsgebiete ergeben (Wegner[58]). Außerdem wird erfahrungsgemäß der eine Patient besser auf dieses, der andere besser auf jenes Medikament ansprechen.

---

* Auszugsweise vorgetragen auf der 87. Vers. Rhein.-Westf. Augenärzte, Münster 1952.

** Herrn Dr. med. R. Beckmann, Universitäts-Kinderklinik Münster (Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Mai), sind wir für die Erarbeitung der Methodik der PAS-Bestimmung und die Überprüfung der Versuchsergebnisse zu großem Dank verpflichtet.

Somit erscheinen weitere Untersuchungen mit der PAS durchaus angezeigt, zumal diese Verbindung trotz der erforderlichen hohen Dosen weniger als die anderen Tuberkuloseheilmittel störende Nebenwirkungen zeigt[22, 28, 58, 59 u. a.] und seltener oder erst spät infolge einer Resistenzsteigerung der Tuberkelbacillen an Wirksamkeit verliert[5, 28, 41 u. a.].

Neben einer allgemein bakteriostatischen (Lepri[29]) und vor allem tuberkulostatischen Wirkung (Lehmann[27], Domagk und Heilmeyer [beide zit. bei Wegner und Zintz[59]]) hat die PAS als differenter Wirkstoff noch andere pharmakologische Eigenschaften, die möglicherweise für ihre Wirkung von Bedeutung sind. Sie setzt die Capillarfragilität herab (Muschaweck[42]), ist antiphlogistisch wirksam (Pulver und Wilhelmi[47]), hat erythemhemmende Eigenschaften (Braun[8]), gehört zu den Hyaluronidaseinhibitoren (Calesnick und Beutner[10]) und soll auch einen antithyreotischen (Wagner und Messerich[56]) sowie einen gewissen vasodilatatorischen Effekt (Hildebrand und Marquart[23]) besitzen. Die besonders in Form des Natriumsalzes gut wasserlösliche Verbindung (Na-PAS) zeichnet sich durch eine sehr geringe Toxicität aus*. Sie wird bei allen Applikationsarten schnell resorbiert, zu 50—60% an das Bluteiweiß, vor allem an die Albumine gebunden (Ragaz[48], Way[57]) und durch die Niere schnell wieder ausgeschieden (Way[57], Bersch[4], Heilmeyer[22] u. a.). Für ihre tuberkulostatische Wirksamkeit ist eine Blutkonzentration von wenigstens 1,7—2 mg-% erforderlich (Leitner und Masson[28]); nach Bersch[4] sind Blutwerte von 5—10 mg-% anzustreben. An Stelle der freien Säure findet meist das Na-Salz, neuerdings auch die Calciumverbindung (Ca-PAS) Anwendung. Die Salze sollen weniger Unverträglichkeitserscheinungen seitens des Magen-Darmkanals hervorrufen[4, 57], eine Übersäuerung des Organismus verhindern und die Gefahr von Ausscheidungsschäden der Niere herabsetzen[57]. Durch das neuerlich empfohlene Ca-PAS sollen sich Störungen des Kationengleichgewichtes (relative Hypokaliämie bei Na-PAS-Zufuhr) vermeiden lassen[56], es soll außerdem noch besser verträglich sein als das Na-Salz (Press[46]). Es hat jedoch den Nachteil der wesentlich schlechteren Wasserlöslichkeit. Mit Na-PAS läßt sich eine — für die örtliche Therapie empfohlene — 10—20%ige Lösung mühelos herstellen**; bei Verwendung des Ca-Salzes kann man nach unseren Erfahrungen — auch unter Benutzung der besser löslichen der beiden verfügbaren Calciumverbindungen — höchstens eine 3%ige Lösung zubereiten. Lösungen der PAS-Salze sind nur beschränkt haltbar, da sich aus der Säure durch Dekarboxylierung bereits im Laufe von Stunden das als Blutgift (Met-Hb-Bildung!) wirksame m-Aminophenol bildet, das im Gegensatz zur PAS eine vasoconstrictorische Wirkung besitzt (Hildebrand und Marquart[23]) und von dem bereits 20—50 mg/kg eine toxische Wirkung haben[23]. Toxische m-Aminophenolnebenwirkungen werden sich aber stets vermeiden lassen, wenn die PAS-Lösungen jeweils vor der Anwendung frisch bereitet werden.

Die Wirkung der PAS auf die tierexperimentelle Augentuberkulose.

Der massiven primärtuberkulösen Infektion nach Einbringen von Tuberkelbacillen in die Vorderkammer von Versuchstieren sind beim Menschen nur die sehr seltenen Fälle mit positivem Bacillenbefund im erkrankten Augengewebe vergleichbar. Über 2 derartige Fälle hat z. B. kürzlich erst wieder Damel[11] berichtet. Etwas ganz anderes ist die beim Menschen im Rahmen einer tuberkulösen

* Toxische Wirkung im Tierversuch erst bei intravenöser Zufuhr von 3,0 g/kg Körpergewicht.

** Eine 2,8%ige Na-PAS-Lösung ist blutisotonisch.

Erkrankung vorkommende Augenbeteiligung, die, von einem — meist pulmonalen — Streuherd hervorgerufen und unterhalten, als örtlicher Ausdruck und Teilerscheinung einer tuberkulösen Allgemeinerkrankung aufzufassen sein dürfte (Wegner und Zintz[59], Werdernberg[60] u. a. Daher ist, wie auch z. B. Missiroli[39] betont, eine Übertragung von im Tierversuch gewonnenen Ergebnissen auf die Verhältnisse bei der menschlichen Erkrankung nicht möglich. Berücksichtigt man jedoch, daß im Tierversuch eine fortlaufende, genaue Beobachtung des beim Menschen nicht sichtbaren Primärherdes möglich ist und daß es zudem bisher nicht gelungen ist, eine der menschlichen Augenbeteiligung bei Allgemeintuberkulose entsprechende Erkrankung experimentell zu erzeugen, so erhellt daraus dennoch die Bedeutung des Tierversuches zur Beurteilung des Wertes einzelner Therapeutica.

Über die Wirksamkeit der PAS bei der experimentellen Augentuberkulose des Kaninchens und Meerschweinchens liegen zahlreiche Mitteilungen vor. Übereinstimmend berichten alle Autoren[5,7,21,24,30,31,39] u. a. über deren günstige Beeinflußbarkeit durch Anwendung genügend großer, längere Zeit gegebener PAS-Mengen. Die Infektion tritt deutlich verzögert ein und zeigt einen milderen Verlauf als bei den unbehandelten Kontrolltieren, ohne jedoch ganz verhindert werden zu können. Besonders Günstiges wird über die Ergebnisse der Kombinationsbehandlung von PAS mit Streptomycin[6,24,32,41] u. a. sowie PAS mit Conteben[30] berichtet. Unter kombinierter Anwendung der beiden letztgenannten Wirkstoffe gelang es Lepri und Capalbi[30] sogar, die experimentelle Infektion wieder zur Ausheilung zu bringen.

Die Wirkung der PAS auf die tuberkulös bedingten menschlichen Augenerkrankungen.

Auch die Mitteilungen über klinische Erfolge der PAS-Therapie bei tuberkulös bedingten Augenerkrankungen sind zum Teil sehr ermutigend[1,5,6,17,18,40,59,61,62,63] u. a.

Die ersten Berichte hierüber liegen von Bietti[5,6], Witmer und Ragaz[61], sowie Gandolfi und Morpurgo[17] vor. Bietti[5,6] behandelte von 19 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen tuberkulöser Ätiologie (Uveitis, Periphlebitis, tuberkulöse Hornhauterkrankungen) 13 Fälle durch monatelange PAS-Gaben (10 bis 15 g per os täglich) erfolgreich; Witmer und Ragaz[61] konnten bei 6 tuberkulösen Uveitiden in 3 Fällen eine Heilung erzielen. Später berichtete Witmer[62,63] über 2 weitere Erfolgsserien von insgesamt 52 Fällen von Augentuberkulose, von denen 41 durch die PAS-Medikation geheilt oder gebessert werden konnten. Gandolfi und Morpurgo[17] beobachteten unter 5 Fällen 3mal Heilung und 2mal Besserung, Missiroli[40] bei 15 tuberkulösen Uveitiden 10mal einen heilenden bzw. deutlich bessernden PAS-Effekt. Etwas weniger günstig sind — trotz Durchführung einer kombinierten Therapie — die Berichte von Wegner und Zintz[59] sowie Andrén[1]. Wegner und Zintz erzielten bei gleichzeitiger Anwendung von PAS und Conteben in einem Viertel ihrer Fälle sichere therapeutische Erfolge; Andrén bei 13 von 36 Patienten gute Ergebnisse, bei weiteren 20 nur geringe Besserung, in 3 Fällen keinen Erfolg.

Nach unserem bisherigen Wissen um das Wesen tuberkulös bedingter Augenerkrankungen liegt es nahe, anzunehmen, daß die erwähnten Behandlungserfolge vornehmlich durch eine Sanierung des primären Streuherdes, wohl kaum aber durch eine lokale PAS-Wirkung am Auge selbst zu erklären sind. Beachtenswert ist dagegen eine Beobachtung von

Gomes da Silva[18], der bei 9 Kranken (meist tuberkulöse Uveitiden) durch nur örtliche PAS-Anwendung (subconjunctivale Injektionen einer 2,8%igen Lösung kombiniert mit stündlicher Instillation von 3,3%iger Na-PAS-Lösung) in fast allen Fällen sehr gute Ergebnisse mit deutlicher Besserung bereits wenige Tage nach dem Behandlungsbeginn erzielen konnte. Eine Erklärung für diesen günstigen örtlichen PAS-Effekt am Auge läßt sich bisher noch nicht geben. Da eine bakteriostatische Wirkung am fast ausnahmslos bacillenfreien Auge keine große Rolle spielen kann, muß man eher an einen unspezifischen Wirkmechanismus denken, der in neuerer Zeit z. B. auch dem Vitamin D (Diener[12], Remky[51]) und dem Cortison (Meyer-Schwickerath[38] u.v.a.) bei entzündlichen Augenerkrankungen zugesprochen wird. Die Beobachtungen von Gomes da Silva[18] zeigen jedenfalls, daß einer direkten Anreicherung von PAS im erkrankten Auge eine heilsame Bedeutung zukommen kann. Damit erhält die Frage der Erzielung eines optimalen, d. h. maximalen PAS-Gehaltes im Auge praktischen Wert.

Im Gegensatz zum quantitativ-chemisch schwer erfaßbaren Conteben und Streptomycin läßt sich — ähnlich wie die Sulfonamide — die PAS in Körpersäften und Geweben relativ einfach und genau bestimmen. Dabei bedient man sich meist eines von Ragaz[48] angegebenen colorimetrischen Verfahrens. Nachdem Witmer und Ragaz[61] mit seiner Hilfe erstmalig nachweisen konnten, daß subconjunctival injizierte PAS in wirksamen Konzentrationen in das Auge eindringt, haben sich mehrere, meist italienische Autoren mit der Bestimmung der PAS im Kammerwasser nach verschiedener Anwendungsweise dieser Substanz befaßt[3,9,15,24 u.a.], sind dabei jedoch zu teils recht unterschiedlichen Ergebnissen gekommen. So findet — um die beiden Extreme zu nennen — Ferrari[15] nach intravenöser Gabe von 2,0 g Na-PAS beim Kaninchen einen maximalen Kammerwasserwert von nur 1—2 mg-%, während Berardinis und Bonavolonta[3] bei intramuskulärer Verabfolgung von 0,7 g/kg bis zu 54 mg-% PAS im Kammerwasser nachweisen konnten. Im deutschen Schrifttum liegen unseres Wissens bisher noch keine Mitteilungen über PAS-Bestimmungen im Kammerwasser vor.

Aus diesen Gründen und vor allem im Hinblick auf die mögliche Bedeutung einer örtlichen Anreicherung der PAS im tuberkulös erkrankten Auge schien es uns von Wert, im Tierexperiment zu untersuchen, unter welchen Bedingungen sich im Auge eine maximale PAS-Konzentration erzielen läßt. Dabei galt folgenden Gesichtspunkten unser besonderes Interesse: a) Wahl geeigneter Applikationsformen, b) Ermittlung optimaler PAS-Dosen bzw. -Konzentrationen, c) vergleichende, bisher noch nicht vorgenommene Untersuchungen mit dem Na- und Ca-Salz der PAS und d) gleichzeitige PAS-Bestimmungen in Blut, Kammerwasser und Augengeweben (Uvealtrakt, Hornhaut), die unseres Wissens bis jetzt ebenfalls noch nicht durchgeführt worden sind. Letztere liefern unter Berücksichtigung des Wirkstoffverteilungsquotienten (Q) zudem einen allgemeinen Beitrag zur Pharmakodynamik des Auges, die durch ähnliche Untersuchungen mit gleichfalls quantitativ

exakt erfaßbaren Substanzen (Sulfonamide[2,19,20,25,44,49,50,52,53,55 u. a.]), organische Arsenverbindungen[35,64 u. a.], Jod[16,34,35,43 u. a.] und Ferrocyankali (LÖHLEIN[33]) schon gewisse Aufklärungen erfahren hat.

Methodisches.

Die eigenen Untersuchungen wurden von Januar bis Juli 1952 an 51 Kaninchen beiderlei Geschlechts — Körpergewicht 2000—3500 g — durchgeführt. Die PAS wurde, nach dem Tiergewicht dosiert, in Form des Na-Salzes oder der leichter löslichen der beiden Ca-Verbindungen einmalig oral (Schlundsonde), subcutan oder intravenös (Ohrrandvene) verabfolgt bzw. in verschiedenen Konzentrationen (1—25%ig) örtlich in Form von Augentropfen, Augenbädern und subconjunctivalen Injektionen appliziert*. Bei den anschließend vorgenommenen PAS-Bestimmungen (insgesamt 1400) in Blut, Kammerwasser, Hornhaut, Uvea- und Lungengewebe wurde stets die Gesamt-PAS nach dem von RAGAZ[48] angegebenen Verfahren erfaßt**. Nach Allgemeinapplikation des Medikamentes ermittelten wir 4mal — in Abständen von je 1 Std — den PAS-Serumgehalt (Doppelbestimmungen); die 1. Blutabnahme (jeweils 0,4 cm³ aus der angeritzten Ohrrandvene) erfolgte 1 Std nach der PAS-Gabe. Zur PAS-Bestimmung im Kammerwasser wurden 10 min nach der Blutentnahme aus der Vorderkammer mit feinster Kanüle 0,2 cm³ Kammerwasser in eine Tuberkulinspritze aspiriert. Da beim Kaninchen höchstens 0,3 cm³ Kammerwasser abgesaugt werden können, wurde hier auf Doppelbestimmungen verzichtet. Da bekanntlich die Vorderkammerpunktion beim Kaninchen zu einer erheblichen Lockerung der Blut-Kammerwasserschranke führt, sind bei Punktionen, die in kurzen Zeitabständen wiederholt werden, im „2. Kammerwasser" wesentlich höhere Wirkstoffkonzentrationen zu erwarten. Dadurch wird eine Erfassung des zeitlichen Konzentrationsablaufes im Kammerwasser und dessen Vergleich mit den entsprechenden Blutwerten erschwert. Um hier Fehlbeurteilungen auszuschließen, wurde jedes Auge an einem Versuchstag nur 1mal punktiert und der Versuch am selben Tier erst nach Wiederherstellung normaler Schrankenverhältnisse, d. h. frühestens 4—7 Tage später, wiederholt. (Zum Beispiel: *1. Versuch:* 4 Blutentnahmen [1.—4. Std nach der PAS-Gabe]; Vorderkammerpunktion rechts 1, links 2 Std nach der PAS-Gabe. *2. Versuch:* Blutentnahme wie beim 1. Versuch; Vorderkammerpunktion rechts 3, links 4 Std nach der PAS-Gabe.) Durch diese Art der Versuchsanordnung erhielten wir von demselben Versuchstier 4 verschiedene Stundenwerte des „1. Kammerwassers" und für die Zeitpunkte seiner Entnahme jeweils 4 Blutwerte (Doppelbestimmung im 1. und 2. Versuch). Auf Einzelheiten zur Methodik der PAS-Bestimmung in Körpergeweben wird später noch hingewiesen.

Sämtliche Versuchsmodifikationen (vgl. die oben aufgezeigten Gesichtspunkte) wurden stets an Tierkollektiven (4—16 Kaninchen) durchgeführt. Die in den Kurven und Tabellen aufgeführten Werte sind daher stets Mittelwerte. Die breit angelegten Versuche schließen bei der auch von uns in zahlreichen Doppelbestim-

---

* Wir verwandten die unter dem Namen „Aminox" bekannten PAS-Salze der Farbwerke „Hoechst" und haben letzteren für die bereitwillige Überlassung der erforderlichen Versuchsmengen zu danken.

** Der medizinisch-technischen Assistentin Frl. INGEBORG KÖNIG sei an dieser Stelle für die gewissenhafte Durchführung der Analysen und ihre Unterstützung bei den Tierversuchen gedankt.

mungen gefundenen geringen Fehlerbreite der Ragazschen Methode* Zufallsbefunde weitgehend aus und ließen vielfach eine mathematisch-statistische Auswertung der Ergebnisse zu**.

Neben dem stets in Milligrammprozent angegebenen absoluten PAS-Gehalt schien uns ferner das Verhältnis zwischen jeweiliger Blut- und Kammerwasser- bzw. Gewebskonzentration von Bedeutung, da es erkennen läßt, wieviel von dem in die Blutbahn aufgenommenen Wirkstoff in das Organgewebe gelangt, in dem es seine therapeutische Wirkung ausüben soll[14,50]. Dieses Verhältnis zwischen jeweiliger Blut- und Gewebskonzentration findet im sog. Verteilungsquotienten (Q) [14,50] u. a. seinen Ausdruck; es wurde wie üblich (Gewebskonzentration in Milligrammprozent: Blutkonzentration in Milligrammprozent) berechnet und in Form eines Dezimalbruches angegeben.

Weitere, noch wichtige methodische Hinweise finden sich in den einzelnen Abschnitten der Arbeit.

Untersuchungsergebnisse.

1. Der PAS-Gehalt in Blut und Kammerwasser nach verschiedenartiger Applikation von 1,0 g Na-PAS/kg Körpergewicht.

In einer ersten Versuchsreihe erhielten einzelne Tiergruppen (jeweils 8—10 Kaninchen) einmalig 1,0 g Na-PAS/kg Körpergewicht. Der Wirkstoff wurde in 10%iger wäßriger Lösung oral verabfolgt (Schlundsonde), subcutan unter die Rückenhaut oder intravenös in die Ohrrandvene injiziert. Die subcutane Injektion wurde teils ohne, teils mit Zusatz des die Gewebspermeabilität steigernden und die Resorption fördernden Fermentes Hyaluronidase durchgeführt. Bei den Versuchen mit gleichzeitiger Hyaluronidaseanwendung erhielten die Tiere 25 Viscositäts-Einheiten (V.E.) Apertase-Hoechst bzw. 5 Schering-Einheiten (Sch.E.) Kinetin Schering*** subcutan; anschließend wurden durch dieselbe Kanüle jeweils 10 cm^3 einer 10%igen Na-PAS-Lösung/kg injiziert. Die allgemeine und örtliche Verträglichkeit der gewählten Dosis und Konzentration war gut. Die Ergebnisse der anschließend vorgenommenen Konzentrationsbestimmungen in Blut und Kammerwasser sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

---

* Fehlerbreite der Methode bei 1000 Doppelbestimmungen im Blut nach Angabe von Herrn Dr. Beckmann $\pm$ 0,77 mg-%.

** Als Maß für die individuellen Schwankungen der Werte einzelner Tiere[13] diente die nach der Formel $\sigma = \pm \sqrt{\frac{\Sigma d^2}{n-1}}$ berechnete Streuung. Unter Berücksichtigung des mittleren Fehlers des Mittelwertes $\varepsilon = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ wurde die Größe $K = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\varepsilon_1^2 + \varepsilon_2^2}}$ ermittelt und eine statistische Sicherung unterschiedlicher Ergebnisse (signifikante Differenz) dann als gegeben angesehen, wenn $K > 2$ war.

*** Den Farbwerken Hoechst und der Schering A. G. sei an dieser Stelle für die freundliche Überlassung ihrer Hyaluronidasepräparate gedankt.

Tabelle 1. *PAS-Konzentrationen in Blut und Kammerwasser von Kaninchen nach verschiedenen Applikationsweisen von 1,0 g Na-PAS je Kilogramm Körpergewicht.*

Tiergruppe	Tierzahl	Na-PAS-Dosis	Applikationsart	Blutkonzentration (mg-%) nach				Kammerwasserkonzentration (mg-%) nach				Verteilungsquotient $Q_{KW/B}$ (Mittelwert)
				60 min	120 min	180 min	240 min	60 min	120 min	180 min	240 min	
1	9	Na-PAS 1,0 g/kg	per os	24,0 [± 12,0]	20,5 [± 13,0]	16,5 [± 13,0]	13,0 [± 12,0]	(2,0) [± 2,5]	(6,5) [± 7,0]	(6,5) [± 6,5]	(6,0) [± 7,0]	0,23
2	8	Na-PAS 1,0 g/kg	subcutan	33,5 [± 14,5]	33,5 [± 12,0]	24,0 [± 9,5]	12,5 [± 7,5]	2,5 [± 2,0]	5,0 [± 2,5]	7,0 [± 3,5]	5,5 [± 5,0]	0,18
3	10	Na-PAS 1,0 g/kg	subcutan + Hyal.	46,5 [± 13,5]	40,0 [± 11,5]	27,0 [± 12,0]	13,5 [± 9,0]	(8,0) [± 8,5]	17,5 [± 10,5]	13,0 [± 4,5]	9,5 [± 4,5]	0,58
4	8	Na-PAS 1,0 g/kg	i.v.	74,5 [± 19,0]	41,5 [± 24,0]	21,5 [± 16,0]	(12,0) [± 13,5]	25,0 [± 8,5]	22,5 [± 13,5]	16,5 [± 9,0]	(13,5) [± 16,0]	0,73

Die in den einzelnen Spalten aufgeführten Zahlen geben die jeweiligen Milligrammprozent-Mittelwerte der Tiergruppen an; sie sind in ( ) gesetzt, wenn wegen großer Streuung der Einzelwerte eine Mittelwertbildung nur unter Vorbehalt möglich war. Die in [ ] mit ±-Vorzeichen angegebenen Zahlen zeigen die Streuung σ der Mittelwerte an.

Die oben angegebenen Milligrammprozentwerte ermöglichen die Aufstellung von Konzentrationskurven; die Planimetrie der durch sie begrenzten Flächen ergibt Zahlenwerte, die der Gesamtwirkstoffmenge im Blut bzw. Kammerwasser während des Zeitraumes der Untersuchung äquivalent sind (pharmakologische ct-Produkte). Setzt man die bei Tiergruppe 1 (Fütterungsversuch) erhaltenen Flächengrößen = 100, so ergeben sich folgende Verhältniszahlen, die die unterschiedlichen Wirkstoffmengen in beiden Körperflüssigkeiten nach verschiedenen Applikationsweisen zum Ausdruck bringen:

Blut: Tiergruppe 1 = 100; Gruppe 2 = 142; Gruppe 3 = 183; Gruppe 4 = 283.
Kammerwasser: Tiergruppe 1 = 100; Gruppe 2 = 100; Gruppe 3 = 237; Gruppe 4 = 393.

Bei allen Applikationsarten wurden für die Dauer der Versuchszeit in beiden Körperflüssigkeiten therapeutisch wirksame PAS-Konzentrationen gefunden. Die niedrigsten Werte sind — wie erwartet — nach oraler Wirkstoffgabe (Tiergruppe 1) zu verzeichnen. Durch subcutane Injektion (Tiergruppe 2) lassen sich während der ersten 3 Std deutlich höhere Blutkonzentrationen erzielen. Wegen der relativ großen Streuung der Einzelwerte ist der Konzentrationsunterschied jedoch nur in der 2. Std signifikant. Die PAS-Konzentrationen im Kammerwasser sind — bei geringerer Schwankung der Einzelwerte nach subcutaner Injektion — bei beiden Applikationsarten etwa gleich groß. Durch gleichzeitige Hyaluronidaseanwendung im Verein mit der subcutanen Injektion (Tiergruppe 3) ist eine weitere Erhöhung der PAS-Konzentrationen im Blut, vor allem aber eine wesentlich größere (signifikante) Wirkstoffanreicherung im Kammerwasser zu erzielen. Letztere findet in der statistisch gesicherten Zunahme des Verteilungsquotienten zwischen Blut und Kammerwasser ($Q_{KW/B}$) — stets angegeben als Mittelwert der Quotienten sämtlicher vergleichbarer Einzelbestimmungen — auf 0,58 ihren zahlenmäßigen Ausdruck. Eine Hyaluronidaswirkung im Sinne einer Zunahme des Wirkstoffgehaltes beider Körperflüssigkeiten ist also unverkennbar. Die von Calesnick und Beutner[10] der PAS zugesprochene hyaluronidase-inhibitorische Wirkung mag vielleicht einen noch deutlicheren spreading effect nicht zugelassen haben, sie war jedoch nicht groß genug, um den spreading factor wirkungslos zu machen.

Die größten Wirkstoffkonzentrationen in Blut und Kammerwasser finden sich schließlich, wie zu erwarten, nach intravenöser PAS-Zufuhr (Tiergruppe 4). Nach maximaler Anfangskonzentration im Blut — die bei einzelnen Tieren ermittelten Werte betrugen 15 min post injectionem um bzw. über 100mg-% — tritt hier jedoch infolge der relativ schnellen PAS-Elimination ein besonders rascher Konzentrationsabfall ein. 4 Std nach der Wirkstoffzufuhr findet sich im Blut — unabhängig von der Applikationsart — ein mittlerer PAS-Gehalt von 12—14 mg-%. Die Streuung der ermittelten Einzelwerte ist nach intravenöser Verabfolgung der PAS von ähnlicher Größenordnung wie nach den anderen Applikationsweisen. Diese Beobachtung spricht dafür, daß neben unterschiedlichen Resorptionsbedingungen, die bei der intravenösen Zufuhr ja nicht in Betracht kommen, vor allem individuelle Unterschiedlichkeiten in der Gewebsabwanderung und Elimination der PAS die teils erheblichen Schwankungen der Einzelwerte bedingen. Im Kammerwasser endlich sind bei intravenöser Wirkstoffverabreichung bei wieder auffällig hohem Verteilungsquotienten (0,73) Konzentrationen zu ermitteln, die weitgehend den nach oraler PAS-Zufuhr im Blut gefundenen entsprechen.

Nach diesen Ergebnissen bestehen für alle Applikationsarten auffällig übereinstimmende Beziehungen zwischen den Zeitpunkten der

Konzentrationsmaxima in beiden Körperflüssigkeiten sowie gewisse Gesetzmäßigkeiten im weiteren Konzentrationsablauf: Das Maximum der Kammerwasserkonzentration liegt jeweils 1—2 Std nach dem der Blutkonzentration; der anschließende Konzentrationsabfall erfolgt im Kammerwasser langsamer als im Blut. Er geht dabei — offenbar infolge der schnellen Elimination des in das Blut gelangten Wirkstoffes — um so rascher vor sich, je höher der maximale Blutwert, d. h. je günstiger die Resorptionsbedingungen und damit die Wirkstoffanflutung sind.

2. Der PAS-Gehalt in Blut und Kammerwasser bei verschiedener Dosierung von Na-PAS.

Die bisherigen Untersuchungen wurden bei gleichem methodischem Vorgehen durch Versuche ergänzt, bei denen die applizierte Na-PAS-Menge auf 0,3 g/kg Körpergewicht herabgesetzt worden war. Diese Dosis wurde gewählt, weil sie etwa der therapeutisch verabfolgten Tagesdosis beim Menschen (15—20 g) entspricht. In orientierenden Versuchen war nach oraler Zufuhr von 0,3 g Na-PAS/kg Körpergewicht bei maximalen Blutkonzentrationen von 10—11 mg-% im Kammerwasser gesunder Kaninchenaugen keine PAS nachzuweisen. Die nach subcutaner und intravenöser Applikation in Blut und Kammerwasser gefundenen Konzentrationen sind in Tabelle 2 den früher nach Verabfolgung von 1,0 g/kg erhaltenen Werte gegenübergestellt.

Der Vergleich der PAS-Konzentrationen in Blut und Kammerwasser nach verschieden hoher PAS-Dosierung läßt erkennen, daß der Konzentrationsabfall nach Verabfolgung kleinerer Wirkstoffmengen schneller vor sich geht. Die PAS-Mengen im Blut werden von der 2. Std ab deutlich niedriger, als der Dosisverringerung an sich entspricht. Dieses Verhalten findet sich unabhängig von der Applikationsart. Der Organismus kann offenbar den Abbau kleinerer Wirkstoffmengen im Blut verhältnismäßig rascher vollziehen. Diese Deutung würde auch die in orientierenden Versuchen gemachte Beobachtung erklären, daß bei subcutaner Verabfolgung kleiner PAS-Mengen durch gleichzeitige Hyaluronidaseanwendung eher geringere als höhere Wirkstoffkonzentrationen zu erzielen sind. Die relativ kleinen, dabei besonders schnell in das Blut gelangenden Wirkstoffmengen fallen dort einem sehr raschen Abbau anheim, der sich nach Zufuhr größerer Dosen oder bei protrahierterer Anflutung — etwa aus dem „Magen-Darmdepot" nach oraler Verabfolgung — nur entsprechend langsamer vollziehen kann.

3. Vergleichende PAS-Bestimmungen in Blut und Kammerwasser nach Verabfolgung des Na- und Ca-Salzes der PAS.

Die Ergebnisse dieser vergleichenden Untersuchungen sind in Tabelle 3 wiedergegeben. Aus ihr ist ersichtlich, daß nach oraler

Tabelle 2. *PAS-Konzentrationen in Blut und Kammerwasser von Kaninchen nach subcutaner und intravenöser Applikation verschiedener Dosen von Na-PAS (1,0 g und 0,3 g je Kilogramm Körpergewicht).*

Tiergruppe	Tierzahl	Na-PAS-Dosis	Applikationsart	Blutkonzentration (mg-%) nach				Kammerwasserkonzentration (mg-%) nach				Verteilungsquotient $Q_{KW\,B}$ (Mittelwert)
				60 min	120 min	180 min	240 min	60 min	120 min	180 min	240 min	
2	8	1,0/kg	subcutan	33,5 [± 14,5]	33,5 [± 12,0]	24,0 [± 9,5]	12,5 [± 7,5]	2,5 [± 2,0]	5,0 [± 2,5]	7,0 [± 3,5]	5,5 [± 5,0]	0,23
5	6	0,3/kg	subcutan	14,5 [± 1,5]	7,0 [± 2,0]	(2,0) [± 2,0]	(1,0) [± 1,0]	(2,0) [± 2,0]	(1,0) [± 1,5]	0,0	0,0	0,14
4	8	1,0/kg	i.v.	74,5 [± 19,0]	41,5 [± 24,0]	21,5 [± 16,0]	(12,0) [± 13,5]	25,0 [± 8,5]	22,5 [± 13,5]	16,5 [± 9,0]	(13,5) [± 16,0]	0,73
6	4	0,3/kg	i.v.	21,0 [± 4,5]	9,0 [± 4,0]	2,5 [± 1,5]	0,0	1,5 [± 1,0]	(5,0) [± 7,0]	(0,5) [± 1,0]	0,0	0,28

Die Tabelle ist in derselben Weise zu lesen wie Tabelle 1. Verhältniszahlen der Wirkstoffmengen (ct-Produkte):
Blut: Gruppe 2 = 100; Gruppe 5 = 24; Gruppe 4 = 100; Gruppe 6 = 23.
Kammerwasser: Gruppe 2 = 100; Gruppe 5 = 20; Gruppe 4 = 100; Gruppe 6 = 9.
(Die bei Tiergruppe 2 und 4 gefundenen Flächengrößen sind = 100 gesetzt.)

Tabelle 3. *PAS-Konzentrationen in Blut und Kammerwasser von Kaninchen nach oraler und subcutaner Applikation von Na-PAS und Ca-PAS (oral 1,0 g je Kilogramm Körpergewicht; subcutan 0,3 g je Kilogramm Körpergewicht).*

Tier-gruppe	Tier-zahl	PAS-Salz	Dosis	Appli-kationsart	Blutkonzentration (mg-%) nach				Kammerwasserkonzentration (mg-%) nach				$Q_{KW/B}$ (Mittelwert)
					60 min	120 min	180 min	240 min	60 min	120 min	180 min	240 min	
1	9	Na-PAS	1,0/kg	per os	24,0 [±12,0]	20,5 [±13,0]	16,5 [±13,0]	13,0 [±12,0]	(2,0) [±2,5]	(6,5) [±7,0]	(6,5) [±6,5]	(6,0) [±7,0]	0,23
7	10	CaP-AS	1,0/kg	per os	10,5 [±3,5]	8,5 [±4,5]	7,0 [±5,5]	(3,5) [±3,5]	nur in 4 Bestimmungen PAS nachweisbar; davon 1mal > 1,7 mg-%				(0,03)
8	16	Ca-PAS	1,0 kg	per os (nüchtern)	12,5 [±3,0]	10,0 [±3,0]	7,0 [±2,5]	3,5 [±2,5]	nur in 16 Bestimmungen PAS nachweisbar; davon 3mal > 1,7 mg-%				(0,05)
5	6	Na-PAS	0,3/kg	subcutan	14,5 [±1,5]	7,0 [±2,0]	(2,0) [±2,0]	(1,0) [±1,0]	(2,0) [±2,0]	(1,0) [±1,0]	0,0	0,0	0,14
9	6	Ca-PAS	0,3 kg	subcutan	9,5 [±2,5]	3,0 [±1,0]	(0,5) [±1,0]	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Die Tabelle ist in derselben Weise zu lesen wie Tabelle 1. Verhältniszahlen der Wirkstoffmengen (ct-Produkte) im *Blut:* Gruppe 1 = 100; Gruppe 7 = 41; Gruppe 8 = 45 (oral); Gruppe 5 = 100; Gruppe 9 = 58 (subcutan). (Die bei Tiergruppe 1 und 5 gefundenen Flächengrößen sind = 100 gesetzt.)

Wirkstoffapplikation (vgl. Tiergruppe 1 und 7) bei nahezu gleichsinnigem Kurvenverlauf und etwa gleicher Streuung der Einzelwerte die PAS-Konzentration im Blut nach Darreichung des Ca-PAS nur etwa halb so groß ist wie nach der Verabfolgung des Na-Salzes. Die Differenz der Werte ist signifikant. Noch eindrucksvoller sind die unterschiedlichen Werte der erzielten Kammerwasserkonzentrationen. Die Größendifferenz der Verteilungsquotienten läßt erkennen, daß die in Form des Ca-Salzes gegebene PAS die Blut-Kammerwasserschranke nur in wesentlich geringerem Umfange zu passieren vermag.

Auch bei oraler Applikation des Ca-PAS nach 12stündigem Nahrungsentzug lassen sich keine höheren Blut- und Kammerwasserkonzentrationen erzielen (Tiergruppe 8). Lediglich die Streuung der Einzelwerte ist hier — offenbar infolge einheitlicherer Resorptionsbedingungen — etwas geringer. Mehr oder weniger günstige Resorptionsverhältnisse im Magen-Darmtrakt sind also im Hinblick auf die zu erzielenden Wirkstoffkonzentrationen in den Körperflüssigkeiten von untergeordneter Bedeutung; einer oralen Darreichung der PAS-Salze vor den Mahlzeiten dürfte damit — ganz abgesehen von ihrer dadurch sicher schlechteren Verträglichkeit — kein besonderer Wert zukommen.

Bei subcutaner Zufuhr des Ca-PAS (vgl. Tiergruppe 5 und 9) finden sich ähnliche Verhältnisse wie nach oraler Gabe der beiden Salze. Auch auf diesem Wege sind mit dem Ca-PAS nicht so hohe Wirkstoffkonzentrationen zu erzielen wie mit dem Na-Salz. Die Ca-Verbindung wird also — offenbar infolge ihrer schlechteren Wasserlöslichkeit — unabhängig von der Wahl des Applikationsortes schlechter resorbiert. Möglicherweise spielt außerdem bei dem gefundenen unterschiedlichen Verhalten der beiden Salze die den Ca-Ionen eigene permeabilitätsmindernde und gefäßabdichtende Wirkung eine zusätzliche Rolle.

Besprechung der bisherigen Ergebnisse.

Im Rahmen der bisherigen Untersuchungen bedarf das Verhalten des Verteilungsquotienten ($Q_{KW:B}$) als Ausdruck für die vom Blut in das Kammerwasser übergetretene Wirkstoffmenge noch einer besonderen Erörterung. Wenn dieser Quotient auch nur eine relative, zu willkürlichen Zeitpunkten ermittelte und dabei wegen des zeitlichen Unterschiedes der Konzentrationsmaxima in Blut und Kammerwasser verschieden hoch befundene Größe ist, so besitzt er doch als stets in derselben Weise ermittelter Vergleichswert* Bedeutung. So kommt die bessere Schrankenpassage der in Form des Na-Salzes verabfolgten PAS

* Als $Q_{KW:B}$ wurde jeweils der Mittelwert sämtlicher Einzelquotienten bezeichnet, die bei den verschiedenen gleichzeitigen Bestimmungen in Blut und Kammerwasser — Kammerwasserabnahme stets 10 min nach Blutabnahme — aller Tiere eines Kollektivs während der Versuchsdauer gefunden wurden.

in der signifikant unterschiedlichen Quotientengröße beim Vergleich der mit beiden Salzen erzielten Wirkstoffkonzentrationen sinnfällig zum Ausdruck. Besonders auffällig ist ferner der große Verteilungsquotient bei Tiergruppe 3 und 4. Im 1. Falle (Tiergruppe 3: 1,0 g Na-PAS/kg subcutan mit Hyaluronidasezusatz) dachten wir zuerst an die Möglichkeit einer vom subcutanen Hyaluronidasedepot ausgehenden schrankenlockernden Wirkung. Diese Annahme schien uns im Hinblick auf die Beobachtungen von Korting, Ostertag und Schmitz[26] nicht abwegig. Die genannten Autoren fanden nämlich, daß der sonst schrankenimpermeable Farbstoff Trypanblau nach subcutaner Verabfolgung bei Zusatz von Hyaluronidase die Blut-Liquorschranke zu passieren vermag. Die Vermutung einer ähnlichen Hyaluronidasewirkung auf die Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasserschranke für PAS wird jedoch durch mehrere Beobachtungen widerlegt. Bei Anwendung kleinerer PAS-Dosen ist durch gleichzeitige Hyaluronidaseapplikation keine Erhöhung des $Q_{KW/B}$ zu erreichen. Weiterhin ist durch ein gleichzeitig gesetztes subcutanes Hyaluronidasedepot keine vermehrte Schrankenpassage für intravenös injiziertes Na-PAS zu erzielen. Schließlich deutet der auch nach intravenösen Na-PAS-Injektionen — und hier wieder nur bei großen Dosen! — gefundene, sehr hohe Verteilungsquotient (Tiergruppe 4) darauf hin, daß ganz allgemein bei sehr hohen Blutkonzentrationen („Wirkstoffübersättigung des Blutes") mit einer Erhöhung des $Q_{KW/B}$ zu rechnen ist (s. auch Poos[45]). Es kommt unter solchen Verhältnissen offenbar zu einer vermehrten Gewebsabwanderung des Wirkstoffes, eine Auffassung, die auch Egger[14] und Reiser[50] auf Grund ihrer Befunde nach Anwendung sehr großer Sulfonamiddosen vertreten. Ob bei unseren eigenen Untersuchungen für die bei hohen Blutkonzentrationen beobachtete Zunahme des Verteilungsquotienten eine direkte permeabilitätserhöhende PAS-Wirkung auf die Blut-Kammerwasserschranke von zusätzlicher Bedeutung sein mag, wird noch untersucht.

Bei unseren bisher mitgeteilten Untersuchungen waren zum Zeitpunkt der maximalen Blutkonzentration etwa 0,5% bis höchstens 4% der verabfolgten PAS-Menge im Blut nachweisbar. Für die therapeutische Wirkung eines Pharmakons ist nun, wie erst kürzlich wieder von verschiedenen Seiten betont[14, 36, 37, 47], nicht nur die Erzielung einer bestimmten Blutkonzentration, sondern auch die Dauer ihres Bestehens von Bedeutung. Beide Faktoren werden berücksichtigt im Produkt aus Konzentration und Verweildauer (pharmakologisches ct-Produkt), das in den durch Konzentrationskurven und Grundlinien begrenzten Flächen ein planimetrisch bestimmbares Äquivalent findet. Setzt man bei vergleichenden Betrachtungen jeweils eine der bestimmten Flächengrößen = 100, so vermitteln die gefundenen Verhältniszahlen (s. Fußnoten der

Tabellen) einen klaren Eindruck von den während der Untersuchungszeit jeweils in Blut und Kammerwasser gefundenen Wirkstoffmengen.

Über die unter verschiedenen örtlichen Applikationsbedingungen im Auge erzielten PAS-Konzentrationen, den Einfluß veränderter Durchlässigkeitsverhältnisse von Hornhaut und Kammerwasserschranke auf den Wirkstoffeintritt in das Auge sowie über die Ergebnisse unserer PAS-Bestimmungen in Hornhaut, Uvea und Lungengewebe soll im 2. Teil der Arbeit berichtet werden.

Zusammenfassung.

In tierexperimentellen Untersuchungen wird der Frage nachgegangen, unter welchen Applikationsbedingungen möglichst hohe PAS-Konzentrationen im Auge zu erzielen sind. Nach kurzer Besprechung der in diesem Zusammenhang wichtigen pharmakologischen Eigenschaften der PAS und Erwähnung der bisher mit ihr am Auge erzielten Behandlungsergebnisse wird die Methodik der eigenen Versuche angegeben. Anschließend werden die Wirkstoffkonzentrationsverhältnisse besprochen, die sich bei verschiedenen Arten der Allgemeinapplikation des Na- und Ca-Salzes der PAS in Blut und Kammerwasser fanden. Dabei ergab sich, daß die in den ersten 4 Std im Blut gefundenen Wirkstoffmengen nach verschiedenartiger Darreichung von 1,0 g Na-PAS/kg (oral, subcutan, subcutan mit Hyaluronidasezusatz und intravenös) sich etwa verhalten wie 1:1,5:2:3. Im Kammerwasser lagen ähnliche, aber noch unterschiedlichere Konzentrationsverhältnisse vor. Das Konzentrationsmaximum ist im Blut eher erreicht als im Kammerwasser, der anschließende Konzentrationsabfall erfolgt im Blut ebenfalls schneller; er geht dabei um so rascher vor sich, je höher der erreichte Blutwert war, d. h. je schneller die Wirkstoffanflutung sich vollzog. Je höher die Blutkonzentration, um so größer der Verteilungsquotient zwischen Blut und Kammerwasser; je geringer die verabfolgte Dosis, um so ausgeprägter der zeitliche Konzentrationsabfall im Blut. Bei Herabsetzung der Dosis wird die PAS-Menge im Blut kleiner als entsprechend der Dosisverringerung zu erwarten ist. Diese beiden Beobachtungen zeigen, daß bei Anwendung großer PAS-Mengen relativ höhere Wirkstoffkonzentrationen im Auge zu erzielen sind als dem Grade der Dosiserhöhung an sich entspricht. Durch Verwendung des Na-Salzes der PAS lassen sich — unabhängig von der Applikationsart — etwa doppelt so hohe Blut- und noch höhere Kammerwasserkonzentrationen erzielen als durch die gleiche Dosis Ca-PAS. Die in Form der Na-Verbindung gegebene PAS wird besser resorbiert und passiert die Blut-Kammerwasserschranke leichter als das Ca-Salz.

Literatur.

[1] Andrén, S.: Acta ophthalm. scand. **30**, 281 (1952). — [2] Bellows, J. G., and H. Chinn: J. Amer. Med. Assoc. **112**, 1023 (1939). Ref. Zbl. Ophthalm. **44**. 538 (1940). — [3] Berardinis, E. de, e G. Bonavolonta: Boll. Ocul. **29**, 276 (1950), Ref. Zbl. Ophthalm. **56**, 24 (1951). — [4] Bersch, H. W.: Pharmaz. Z.halle Dtschld **1949**, 168. — [5] Bietti, G. B.: Ber. **55**. Dtsch. Ophthalm. Ges. **1949**, S. 133 u. 162. — [6] Bietti, G. B.: Arch. of Ophthalm. **43**, 431 (1950). — Ref. Zbl. Ophthalm. **54**, 222 (1950/51). — [7] Bonavolonta, G., e E. de Berardinis: Boll. Ocul. **29**, 299 (1951). Ref. Zbl. Ophthalm. **56**, 256 (1952). — [8] Braun, O.: Hautarzt **1951**, H. 8. [9] Brognoli, C.: Boll. Ocul. **29**, 265 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **56**, 143 (1952). — [10] Calesnick, B., u. R. Beutner: Zit. bei [47]. — [11] Damel, C. S.: Arch. Soc. Oftalm. Hisp. Amer. **11**, 122 (1951). Ref. Zbl. Ophthalm. **56**, 255 (1952). — [12] Diener, F.: Persönl. Mitteilung. — [13] Domagk u. Hegler: Chemotherapie bakt. Infektionen. Leipzig: S. Hirzel 1944. — [14] Egger, P.: Helvet. med. Acta, Ser. A Suppl. **17** (1945). — [15] Ferrari, G. de: Boll. Ocul. **29**, 289 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **56**, 24 (1951). — [16] Gala, A.: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **79**, 112 (1927). — [17] Gandolfi e Morpurgo: Giorn. ital. Oftalm. **2**, 405 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **56**, 68 (1951). — [18] Gomes da Silva, A.: Neue med. Welt **1950**, 776. — [19] Grasso-Cannizzo, E., u. I. Grixoni: Ref. Zbl. Ophthalm. **49**, 13 (1943/44). — [20] Grasso-Cannizzo, E., u. G. Pasca: Ref. Zbl. Ophthalm. **49**, 13 (1943/44). — [21] Gross, G., u. A. Haase: Klin. Mbl. Augenheilk. **118**, 573 (1951). — [22] Heilmeyer, L.: Dtsch. med. Wschr. **1950**, 473. — [23] Hildebrand, G., u. P. Marquart: Klin. Wschr. **1950**, 319. — [24] Horne, N.W., and J. Macaskill: Brit. J. Ophthalm. **35**, 459 (1951). — [25] Klemens, F.: Untersuchungen über die Wirkung von Augenbädern. Abh. Augenheilk., N. F. **1951**, H. 4. — [26] Korting, G. W., B. Ostertag u. R. Schmitz: Die Medizinische **1952**, 649. — [27] Lehmann: Lancet **1946**, 1, 250. — [28] Leitner, St. J., u. P. Masson: Ref. Münch. med. Wschr. **1950**, H. 9/10, Sp. 394. — [29] Lepri, G.: Giorn. ital. Ophthalm. **2**, 74 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **54**, 6 (1950/51). — [30] Lepri, G., e St. Capalbi: Arch. Ottalm. **53**, 289 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **56**, 24 (1951). — [31] Lepri, G., e L. Fornaro: Arch. Ottalm. **53**, 8 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **53**, 29 (1950). — [32] Lepri, G., e L. Fornaro: Arch. Ottalm. **53**, 129 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **52**, 371 (1950). — [33] Löhlein, W.: Arch. Augenheilk. **65**, 318 (1910). — [34] Löhlein, W.: Arch. Augenheilk. **65**, 417 (1910). — [35] Löwenstein, A.: Ber. 46. Verslg Dtsch. Ophthalm. Ges. 1927, S. 363. — [36] Meier, R.: Helvet. med. Acta **10**, 147 (1943). — [37] Meier, R., u. Allemann: Schweiz. med. Wschr. **1944**, 1307. — [38] Meyer-Schwickerath, G.: 87. Verslg Rhein.-Westf. Augenärzte, Münster 1952. — [39] Missiroli, G.: Boll. Ocul. **29**, 317 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **56**, 25 (1951). — [40] Missiroli, G.: Boll. Ocul. **29**, 327 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **56**, 25 (1951). — [41] Moeschlin, S., u. W. Schreiner: Schweiz. med. Wschr. **1949**, 117. Ref. Zbl. Ophthalm. **53**, 29 (1950). — [42] Muschaweck, R.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **212**, 30 (1950). — [43] Nakamura, B., H. Mukai u. S. Kosaki: Klin. Mbl. Augenheilk. **69**, 642 (1922). — [44] P'An, S. Y.: Ref. Zbl. Ophthalm. **47**, 44 (1942). — [45] Poos, F.: Klin. Mbl. Augenheilk. **91**, 346 (1933). [46] Press: Praxis **1951**, 136. — [47] Pulver, R., u. G. Wilhelmi: Schweiz. Z. Tbk. **9**, H. 2 (1952). — [48] Ragaz, L.: Schweiz. med. Wschr. **1948**, 1213. — [49] Regoli, A.: Rass. ital. Ottalm. **10**, 269 (1941). Ref. Zbl. Ophthalm. **47**, 481 (1942). — [50] Reiser, K. A.: Klin. Mbl. Augenheilk. **118**, 508 (1951); **120**, 561 (1952). — [51] Remky, H.: 87. Verslg Rhein.-Westf. Augenärzte, Münster 1952. — [52] Scheie, H. G., and B. F. Souders: Arch. of Ophthalm. **25**, 1025 (1941). Ref. Zbl. Ophthalm. **47**, 507 (1942). — [53] Schmid, A. E.: Ophthalmologica (Basel) **106**, 289 (1942). —

[54] Thiel, R.: Klin. Mbl. Augenheilk. **115**, 624 (1949). — [55] Venco, L., e C. Brognoli: Ann. Ottalm. **70**, 641 (1942). Ref. Zbl. Ophthalm. **49**, 12 (1943/44). — [56] Wagner, R., u. J. Messerich: Ärztl. Wschr. **1952**, 412. — [57] Way, E. L., P. K. Smith, D. L. Howie, R. Weiss and R. Swanson: J. of Pharmacol. **93**, 368 (1948). [58] Wegner, W.: Ber. 55. Verslg Dtsch. Ophthalm. Ges. 1949, S. 150. — [59] Wegner, W., u. R. Zintz: Klin. Mbl. Augenheilk. **119**, 350 (1951). — [60] Werdenberg, E.: Beil. Klin. Mbl. Augenheilk. **94**, (1935). — [61] Witmer, R., u. L. Ragaz: Ref. Dtsch. Gesundheitswesen **1949**, 1190. — [62] Witmer, R.: Ophthalmologica (Basel) **120**, 106 (1950). — [63] Witmer, R.: Ophthalmologica (Basel) **121**, 79 (1951). — [64] Yudkin, A. M., A. C. Krause and D. G. Morton: Arch. of Ophthalm. **57**, 147 (1928). Ref. Zbl. Ophthalm. **20**, 66 (1929). — [65] Zintz, R.: 87. Verslg Rhein.-Westf. Augenärzte, Münster 1952.

Dr. med. Hans-Joachim Küchle, München 15,
Univ.-Augenklinik, Mathildenstr. 2a.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 483—487 (1953).

Aus der Universitäts-Augenklinik Würzburg (Direktion: Prof. Dr. W. Reichling).

Über den Einfluß von Alloxan auf die Epithelregeneration der Kaninchencornea.

Von

William Münich und Hans-Henning Dietze.

Mit 6 Textabbildungen.

Für die Funktion und den Bestand der Hornhaut sind Stoffwechselvorgänge von größter Bedeutung. Sauerstoff und Atmung stellen die wichtigste Bedingung für ihre Intaktheit dar. Simoyama konnte zeigen, daß nach perforierender Trepanation der Kaninchencornea die Glykolyse anfänglich gesteigert und die Atmung abgeschwächt ist. Nach 24 Std erfahren Atmung und Glykolyse eine Steigerung, die auf vermehrte regenerative Zelltätigkeit zurückgeführt wird. Das Gefäßbindegewebe scheint nur dann regelrecht entzündlich zu reagieren, wenn anaerob-glykolytische intermediäre Stoffwechselprozesse ungestört ablaufen; denn glykolysehemmende Stoffe, wie Monojodessigsäure, sind in der Lage, beim Kaninchen die nach Injektion von Bienengift in die Vorderkammer auftretende Hornhauttrübung zu hemmen [Köhler (2)] und die nach Kupferspanimplantation in die Cornea auftretende entzündliche Reaktion abzuschwächen [Köhler (3).] Zerfall und Resynthese von Gewebsproteinen scheinen für die Kohäsion der Zellen von Bedeutung zu sein. So konnte Buschke nachweisen, daß bei den Zellbewegungen die intercelluläre Kohäsion eine wichtige Rolle spielt. Sie wird durch *Chymotrypsin* bis zur Isolierung der einzelnen Zellen gelockert. Verschiedene Enzymgifte, deren atmungshemmende Wirkungen bekannt sind, wie Jodacetat, Fluorid, Chinone, Quecksilber und dreiwertige Arsenverbindungen hemmen schon in sehr niedrigen Konzentrationen die Epithelregeneration der Rattencornea [Buschke (2)]. Die Vermutung liegt nahe, daß Sulfhydrylgruppen eine wesentliche Rolle spielen [Buschke (2)]. Untersuchungen an der Kaninchencornea haben gezeigt, daß Penicillin (2500 E/cm³) die Regeneration des Hornhautepithels unbeeinflußt läßt, wäßrige Lösungen von Silberprotein (10%), Zinksulfat (0,5%), Metaphen (1:2500), Zephirenchlorid (1:3000) und Merbromin (2%) die Heilung merklich verzögern (Bellows). An der Hornhaut weißer Ratten konnten die amerikanischen Autoren Marr, Wood und Storck nachweisen, daß Streptomycin (25000 µg/cm³), Chloramphenicol (2500 µg/cm³), Aureomycin (5000 µg/cm³), Terramycin und Penicillin (2500 E/cm³) die reparatorischen Vorgänge nicht hemmen, während Penicillin und Terramycin in Konzentrationen von 50000 E/cm³

sie stark verzögern. Neuere experimentelle Untersuchungen haben ergeben, daß die Heilung von Hornhautwunden durch bestimmte Aminosäuren (Schaeffer und Berardinis), Vitamin B_2 (Alagna) und Pantothensäure (Haselmann u. Mitarb.) beschleunigt werden kann.

Seit den Untersuchungen von Dunn ist bekannt, daß Harnstoffderivate endokrinologisch von großer Bedeutung sind. Mesoxalylharnstoff oder Alloxan ist befähigt, in den Fermenthaushalt des tierischen und pflanzlichen Organismus einzugreifen und an bestimmten Organen morphologisch faßbare Veränderungen hervorzurufen. Seine diabetogene Wirkung ist bekannt (Dunn). Nach intravenöser Verabfolgung von Alloxan an Kaninchen lassen sich hydropische Zellveränderungen an den Ausführungsgängen und Schädigungen der β-Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas nachweisen (Duff u. Mitarb.). Jüngere Tiere sind infolge des höheren Gluthation -und Cysteingehaltes ihrer Blut- und Organzellen stärker geschützt (Schultz u. Mitarb.). Die nach Alloxan am Kaninchen auf zusätzliche Zuckerbelastung auftretende pathologische Hyperglykämie kann durch Desoxycorticosteron gesenkt werden [Köhler (4)]. Thiolenzyme, wie die Succinodehydrase werden durch Alloxan gehemmt, indem durch Oxydation der SH-Gruppe ihr Wirkungscharakter verändert wird [Hopkins (1, 2)]. In der Leber alloxanvergifteter Ratten hingegen erfährt die Aktivität der Succinodehydrase als Zeichen enzymatischer Adaptation eine mehr als 100%ige Steigerung bei einem etwa 33%igen Anstieg der anaerobglykolytischen Enzyme [Köhler (1)].

Die folgenden Untersuchungen gingen aus von der Frage, ob durch Alloxan allein sowie durch Alloxan und Penicillin ein Einfluß auf die Epithelregeneration der Kaninchencornea ausgeübt werden kann.

Methode.

An der Hornhaut von 12 erwachsenen Kaninchen wurde nach Anästhesierung mit 1%igem Pantocain mittels Trepan beiderseits eine Erosion von 5 mm Durchmesser gesetzt. Im so markierten Bereich wurde mittels scharfem Schaber das Epithel sorgfältig entfernt, bis sich die Erosionsfläche mit Fluorescein gleichmäßig Grün anfärbte. Daraufhin wurde in den Conjunctivalsack des linken Auges 1%ige Alloxansalbe (Vaseline als Salbengrundlage) gestrichen. In den Conjunctivalsack des rechten Auges wurde zur Kontrolle lediglich Vaseline eingegeben. Die Größe der Erosionen wurde laufend gemessen. In einer weiteren Versuchsreihe wurden an den gleichen Tieren nach dem vollständigen Abheilen der Erosionen nach der oben beschriebenen Methode wiederum gleichgroße Epitheldefekte an beiden Corneae an derselben Stelle hergestellt. In den Conjunctivalsack des rechten Auges wurde nur eine 1%ige Alloxansalbe mit 500 E Penicillin pro Gramm (Salbengrundlage: Vaseline) eingestrichen, in den Conjunctivalsack des linken Auges zur Kontrolle lediglich Vaseline[1]. Die weitere Auswertung erfolgte durch laufende Messung des Querdurchmessers der Erosionen mit dem Zirkel.

[1] Der Glutan-Chemie, Würzburg, sei für die Herstellung der Salbe gedankt.

Ergebnisse und kurze Besprechung.

Die Untersuchungen an 12 erwachsenen Kaninchen zeigen, daß die experimentell gesetzten Hornhauterosionen auf 10 der mit Alloxan bzw. mit Alloxan und Penicillin behandelten Augen in einem kürzeren Zeitraum zur Abheilung gelangen als an den Kontrollaugen. Bei zwei Kaninchen erfolgte die Epithelisierung auf den Versuchs- und Kontrollaugen gleich schnell. In Abb. 1—6 (1a—6a) ist das Ergebnis eines Versuches photographisch festgehalten. Es handelt sich um ein Kaninchen, das täglich im Abstande von 2 Std in den Conjunctivalsack des linken Auges 1%ige Alloxansalbe mit 500 E Penicillin pro Gramm (Vaselin. pur. als Salbengrundlage) und rechts lediglich Vaseline eingestrichen erhalten hatte. Abb. 1 (1a) zeigen beide Augen unmittelbar nach dem Setzen der Erosionen. In Abb. 2 (2a), $9^1/_2$ Std später, ist bereits eine Verkleinerung der Erosion auf dem linken Auge erkennbar. In Abb. 3 (3a) nach $23^1/_2$ Std, Abb. 4 (4a) nach $30^1/_2$ Std und Abb. 5 (5a) nach $33^1/_2$ Std wird der Unterschied zwischen rechts und links immer deutlicher. In Abb. 6 (6a) nach $47^1/_2$ Std ist beiderseits keine Erosion mehr nachweisbar. Vor der jeweiligen Aufnahme wurde beiderseits stets Fluoresceinlösung eingeträufelt.

Alloxan ist demnach befähigt, die Epithelregeneration der geschädigten Hornhaut zu fördern. Seine Wirkung auf die Epithelregeneration scheint eng mit dem Stoffwechsel der Zelle zusammenzuhängen, in dem fermentative Vorgänge von tragender Bedeutung sind. Auch zu dieser durch unsere Versuche festgestellten Wirkung des Alloxan auf die Hornhaut gibt es in der Literatur Parallelen. Während die zu den *Proteasen* zählenden Fermente *Papain* und *Kathepsin* durch Alloxan gehemmt werden (Purr), läßt dies die Stärkespaltung amylasehaltiger Präparate aus Pankreas oder Pankreasfistelsekret unbeeinflußt (Benrhard u. Mitarb.). Bei alloxandiabetischen Ratten tritt ebenso wie beim Diabetes mellitus eine Verminderung des Diastasegehaltes im Urin ein (Bernhard u. Mitarb.). Am Muskel wird die Milchsäurebildung aus Glykogen gehemmt (Gemmil). Alloxan wirkt demnach bezüglich der Beeinflussung der Glykolyse ähnlich wie Monojodessigsäure. Nach zur Zeit noch laufenden Untersuchungen scheint es mit ziemlicher Regelmäßigkeit die nach Bienengiftapplikation in die Kaninchenvorderkammer auftretende Hornhauttrübung abzuschwächen und die Transparenz früher wieder herzustellen. Insgesamt scheint Alloxan in den beschriebenen Situationen auf die an der Hornhaut ablaufenden Abheilungsvorgänge fördernd zu wirken. Da es sich um einen sehr reaktionsfähigen Körper handelt, liegt die Uneinheitlichkeit seiner Wirkung auf fermentative Vorgänge möglicherweise darin begründet. Es kann an Um- bzw. Abbauprodukte, wie etwa die „Substanz 305“ von Lazarow (Becher u. Mitarb.) oder an Alloxantin gedacht werden. Alloxantin wirkt wahr-

Rechtes Auge (Kontrollauge).

Abb. 1. Unmittelbar nach dem Setzen der Erosion.

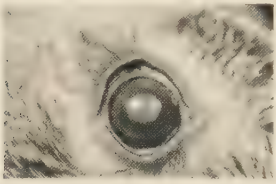

Abb. 2. Nach 9½ Std.

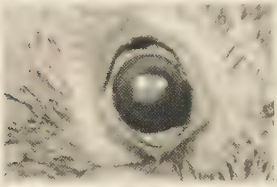

Abb. 3. Nach 23½ Std.

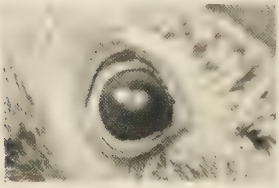

Abb. 4. Nach 30½ Std.

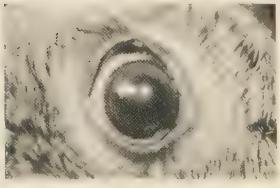

Abb. 5. Nach 33½ Std.

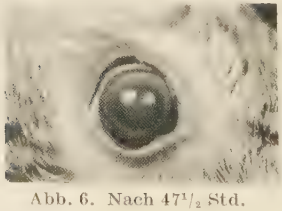

Abb. 6. Nach 47½ Std.

Linkes Auge (Alloxan-Auge).

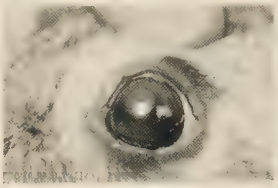

Abb. 1a. Unmittelbar nach dem Setzen der Erosion.

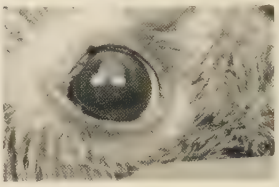

Abb. 2a. Nach 9½ Std.

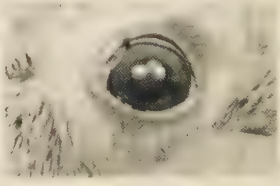

Abb. 3a. Nach 23½ Std.

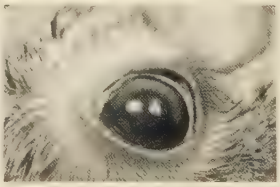

Abb. 4a. Nach 30½ Std.

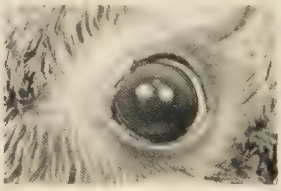

Abb. 5a. Nach 33½ Std.

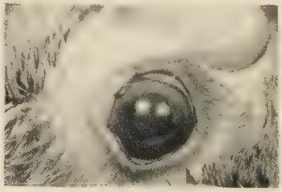

Abb. 6a. Nach 47½ Std.

scheinlich überhaupt nicht oder höchstens in sehr viel geringerem Maße als Alloxan diabetogen (Becher u. Mitarb.).

Alloxan scheint demnach in der Lage zu sein, den Entzündungsstoffwechsel der Hornhaut zu beeinflussen. Auf die Epithelregeneration wirkt es fördernd. Zusatz von Penicillin in einer Konzentration von 500 E/cm³ hemmt seine epithelregenerationsfördernde Wirkung nicht. Die bakteriostatische Wirkung des Penicillins bleibt unbeeinflußt[1]. Klinische Untersuchungen, über die zu gegebener Zeit noch berichtet werden wird, scheinen diese Ansicht zu stützen.

Zusammenfassung.

Der Einfluß von Alloxan sowie einer Kombination von Alloxan und Penicillin auf die Epithelregeneration der geschädigten Kaninchencornea wurde geprüft. Es konnte festgestellt werden, daß die Epithelregeneration nach Zufuhr von Alloxan und Alloxan und Penicillin eine meßbare Beschleunigung erfährt.

Literatur.

Alagna, G.: Arch. Ottalm. **54**, 77 (1950). — Ashton, N., C. Cook and M. Langham: Brit. J. Ophthalm. **35**, 718 (1951). — Becker, V., u. J. Rauschke: Z. exper. Med. **117**, 374 (1951). — Bellows, J. G.: Arch. of Ophthalm. **36**, 70 (1946). — Berardinis, de E., e G. Bonavolonta: Giorn. ital. Oftalm. **4**, 86 (1951). — Bernhard, K., M. Favarger, A. Renold u. O. Spüler: Helvet. chim. Acta **30**, 1666 (1947) — Buschke, W.: (1) Amer. J. Ophthalm. **33**, 39 (1950). — (2) Ophthalmologica (Basel) **118**, 407 (1949). — Duff, G. L., G. C. McMillan and D. C. Wilson: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **64**, 251 (1947). — Dunn, J. S.: J. of Path. **55** (1943). — Gemmill, Ch. L.: Amer. J. Physiol. **150**, 613 (1947). — Haselmann, G., K. Pulfrich u. N. Haselmann: Ophthalmologica (Basel) **123**, 357 (1952). — Hopkins, F., and E. J. Morgan: (1) Biochemic J. **611** (1938). — Hopkins, F., E. J. Morgan and C. Lutwak-Mann: (2) Biochemic. J. **32**, 1829 (1938). — Köhler, V., E. Fürst u. J. Scharf: (1) Endokrinol. **29**, H. 3/4 (1952). — Köhler, V., u. W. Münich (2): Abgeschlossen. — Köhler, V., J. Scharf, H. Mauer u. W. Münich: (3) Fndokrinol. **28**, H. 5/6 (1951). — Köhler, V., u. F. Wegener: (4) Kl'n Wschr. **1949**, 99. — Marr, W. G., R. Wood and M. Storck: Amer. J. Ophtha'm **34**, 611 (1951). — Purr, A.: Biochemic. J. **29** (1935). — Schäffer, J. A : Amer. J. Ophthalm. **33**, 741 (1950). — Shultz, C. S., and J. R. Duke: Bull. Hopkins Hosp. **82**, 20 (1948) — Simoyama, K.: Acta Soc. ophthalm. jap. **45**, 188 (1941). Zit. nach Zbl. Ophthalm. **47**, 504 (1942).

[1] Herrn Privatdozent Dr. Dimmling vom Hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Würzburg danken wir für die freundliche Prüfung der verwendeten Substanzen.

Dr. William Münich und Dr. Hans-Henning Dietze,
Univ.-Augenklinik Würzburg.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 488—490 (1953).

Aus der I. Augenklinik der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat).

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Anticoagulantien und Streptokinase am Tierauge.

Von

Rudolf Binder, Hertha Binder, Maria Gubatta und Walter Ölsinger.

A. Zwiauer und E. Deutsch entdeckten, daß die Gerinnungsvorgänge im Kammerwasser denselben Gesetzen folgen, wie sie für das Blut seit langem bekannt sind. Durch Anwendung von Anticoagulantien (Tromexan, Heparin) ließ sich die Entstehung von Gerinnseln in der Vorderkammer des Kaninchens verhindern und ein bereits bestehendes durch Streptokinase wieder auflösen.

Um experimentelle Unterlagen für die Anwendung dieser Pharmaka am Auge des Menschen zu gewinnen, wurden Versuche in bezug auf die Wundheilung, auf die retrocorneale Membran bei Keratoplastik und auf die Resorptionsbeschleunigung bei Blutungen am Auge angestellt.

In gemeinsamer Arbeit mit H. Binder wurde die genaue Dosierung jener Heparinmengen bei retrobulbärer Injektion festgelegt, die zur Verhinderung der Fibrinentstehung in der Vorderkammer notwendig sind, und dann der Einfluß von Heparin und Tromexan auf einfache lineare Schnittwunden in der Hornhaut des Kaninchens studiert. Setzt man den Prothrombinspiegel der Tiere vorher unter 30% der Norm bzw. injiziert man in 12stündigen Abständen je 5000 E Heparin retrobulbär, so bleibt die Fibrinbildung, die für den Verschluß der Wunde unbedingt notwendig ist, aus und das Epithel hat Gelegenheit, im Laufe weniger Tage in die Vorderkammer einzuwachsen. Wenn der Wundkanal von Epithel ausgekleidet ist, entsteht die bekannte Fistelbildung mit Hypotonia bulbi und vorderer Synechie.

Diese Untersuchung diente zur Klärung der Frage, welchen Einfluß Heparin und Tromexan auf die Bildung einer retrocornealen Membran haben könnten, die mitunter als unliebsame Komplikation bei sonst gelungener Keratoplastik auftritt. Diese Membranen gehen ja auch aus einem Fibringerinnsel hervor, das im Laufe der Zeit bindegewebig umgewandelt wird und den optischen Erfolg der Operation bei Mensch und Tier sehr beeinträchtigen kann.

Zusammen mit W. Ölsinger wurden an Kaninchen Keratoplastiken vorgenommen, wobei zur Befestigung des Lappens eine kontaktschalenartig geformte Folie aus Polyäthylen Verwendung fand. Alle Lappen, im ganzen 7, fielen heraus, da der Klebstoff an den Wundrändern,

nämlich das Fibrin, fehlte. Infolge des Offenstehens des Wundkanales und der dadurch bedingten Fistulierung quollen die gesamte Hornhaut und auch der Lappen stark an und wurden undurchsichtig.

Da man wegen der ungünstigen Begleiterscheinungen für die Wundheilung von der Anwendung von Anticoagulantien absehen muß, wurde durch Streptokinase eine bereits bestehende retrocorneale Membran aufzulösen versucht. Streptokinase ist ein fibrinolytisches Ferment, das von hämolytischen Streptokokken in das Kulturmedium abgegeben wird und in gereinigtem Zustand zusammen mit Streptodornase von der Firma Lederle, New York, als „Varidase" in den Handel gebracht wird[1]. Bei 14 Operationen am Kaninchen ließ sich in 3 Fällen eine retrocorneale Membran erzielen, die in 2 Fällen nur sehr gering, im dritten aber ziemlich ausgedehnt ausgebildet war.

Hätte man in den ersten Tagen nach der Transplantation und dem Auftreten der Membran durch Streptokinase eine Fibrinolyse eingeleitet, so wäre gewiß auch die Wundheilung und damit auch die Befestigung des Lappens durch Zerstörung des Fibrins beeinträchtigt worden. Erst nach dem 6. Tag wurden nach vorheriger Punktion etwa 300 E Streptokinase, die in 0,3 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung gelöst waren, in die Vorderkammer eingebracht. Dieser Zeitpunkt erschien deshalb günstig, weil sich dann nach histologischer Erfahrung der Wundverschluß durch Zellneubildung bereits soweit gefestigt hat, daß eine Auflösung noch nicht organisierten Fibrins den Lappen in seiner Lage nicht gefährdet, wohl aber die noch nicht oder nur teilweise organisierte retrocorneale Membran, die noch vorwiegend aus Fibrin besteht, zu beeinflussen vermag. In allen 3 Fällen verschwand die retrocorneale Membran nach etwa 2 Std bis auf einen geringen, durchscheinenden Rest, der in den nächsten 2 Tagen bis zur völligen Klarheit des Lappens aufgesaugt wurde. Auch eine vordere Synechie, an der der Pupillarsaum punktförmig mit der Wunde zusammenhing, löste sich im Laufe einiger Stunden nach Injektion der Streptokinase.

In der Hoffnung, die Resorption von Glaskörperblutungen beschleunigen zu können, wurde in gemeinsamer Arbeit mit M. Gubatta zunächst Streptokinase in den gesunden, klaren Glaskörper von Kaninchen eingespritzt. In Konzentrationen von 30000 E und 1000 E (gelöst in 0,3 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung) entstanden regelmäßig dichte, schwadige, aus feinen weißen Pünktchen zusammengesetzte Trübungen. Bei 500 E blieben bei einigen Tieren die Trübungen aus, bei anderen waren sie nur sehr geringfügig ausgebildet. Somit erscheint das mit Streptodornase gekoppelte Streptokinasepräparat für diesen Zweck ungeeignet, da es zu Trübungen Anlaß gibt, anstatt solche zu beseitigen.

[1] Für die Überlassung von Versuchsmengen „Varidase", die uns die Wiener Vertretung der Firma Lederle zur Verfügung stellte, sei an dieser Stelle gedankt.

Beim Hyphaema konnten mit Streptokinase eindeutige Ergebnisse erzielt werden. Einer Reihe von Tieren wurde 0,2 cm^3 Eigenblut aus der Ohrvene in die zuvor entleerte Vorderkammer injiziert. Es vergehen normalerweise 2—5 Tage, bis das Blut ganz aufgesaugt wird. Gibt man aber 200 E Streptokinase dazu, so ist der größte Teil des Blutes schon in etwa 2—6 Std resorbiert. Doch wirkt die Streptokinase nur, wenn man sie ebenfalls in die Vorderkammer spritzt. Eine subconjunctivale Injektion bleibt leider wirkungslos, selbst in Verbindung mit Hyaluronidase.

Subconjunctivale Hämatome, deren rasche Resorption manchmal aus kosmetischen Gründen dringend erwünscht ist, lassen sich durch Injektion einer isotonen Kochsalzlösung im Laufe weniger Stunden zum Verschwinden bringen. Gibt man in die physiologische Kochsalzlösung Streptokinase, so wird die Resorption noch etwas beschleunigt, was auch verständlich ist, da durch das Ferment die Fibrinbeimengungen im Blutaustritt gelöst werden und dadurch das Extravasat den resorptiven Kräften leichter zugänglich wird.

Literatur.

Deutsch, E., u. A. Zwiauer: Graefes Arch. **153**, 163 (1952). — Zwiauer, A., u. E. Deutsch: Graefes Arch. **151**, 744 (1951).

Dr. Rudolf Binder, I. Universitäts-Augenklinik, Wien (Österreich).

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 491—503 (1953).

Aus der Universitäts-Augenklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. med. A. Meesmann).

Über die Pupillenverengerung während der Kataraktoperation.

Von

A. Meesmann und F. Lange.

I.

Irisanlagerung und Irisprolaps während der Abheilung eines staroperierten Auges gehören auch heute noch zu den nicht sicher zu vermeidenden Komplikationen. Sie werden durch Abänderung der Schnittmethoden (cornealer Schnitt) erneut in den Vordergrund gerückt und haben zunächst das Anlegen mehrerer fester Nähte gefordert. Es schien uns aber unerläßlich, am Schluß der Operation und während der Abheilungszeit eine möglichst maximal verengte, runde Pupille zu erhalten. Die Luftinjektion in die vordere Kammer, seit 1933 regelmäßig durchgeführt, anschließend Miotica in Tropfen und Salbenform, brachten beachtliche Erfolge. Trotzdem waren die Resultate nicht voll befriedigend, ihre weitere Verbesserung wurde durch eine enge Pupille schon bei Anlegen des ersten Verbandes erhofft.

Veranlassung, schon während der Staroperation Miotica durch Spülen der Vorderkammer an die Iris direkt heranzubringen, gaben Beobachtungen bei experimentellen Versuchen am Tierauge, nach denen durch direktes Angreifen der Mittel eine schnelle Reaktion des Sphincters der Pupille eintritt. Auch Amsler regte auf dem Heidelberger Kongreß 1949 in einer Diskussionsbemerkung an, die Vorderkammer mit einer schwachen Acetylcholinlösung zu spülen, da auf diese Weise eine rasche Miosis erzeugt werden könne. Im amerikanischen Schrifttum wurde zu diesem Zweck das Pilocarpin empfohlen. Dabei verwendeten Scheie und Ojers nur ein schwaches Mydriaticum (1%ige Paredrin-Hydrobromid-lösung), dessen Wirkung durch die retrobulbäre Novocaininjektion genügend verstärkt, durch Pilocarpin aber leicht aufgehoben wird.

In der Universitäts-Augenklinik Kiel wurde seit Juli 1950 die Spülung der Vorderkammer mit einem Mioticum neben der Luftinjektion grundsätzlich durchgeführt.

Operationsmethode.

In dieser Arbeit sind bis auf wenige Ausnahmen nur Staroperationen mit Skleralschnitt (v. Graefe-Messer), Bindehautlappen und Bindehautnähten berücksichtigt. Eine basale Iridektomie wird bei nicht zu weiter Pupille nach dem Schnitt, sonst nach Pupillenverengerung am Schluß

der Operation angelegt. Nach Entfernung der Linse wird die Kammer mit flacher, gebogener Kanüle mit dem Parasympathicomimeticum gespült, die Nähte geknüpft und zum Schluß Luft in die Kammer injiziert. Eserinsalbe wird nur eingestrichen, wenn die Verengerung der Pupille nicht ausreichend erscheint. Nach mehreren Abwandlungen der Methode und Prüfung verschiedener Medikamente wurde eine klinisch besonders geeignete Methode ausgearbeitet. Das anfallende Material wurde auf seine Signifikanz geprüft und besonders die klinische Bedeutung herausgearbeitet. Diesen Teil der Arbeit übernahm Lange, der im folgenden die Ergebnisse zusammengestellt hat.

Erzielung der Mydriasis vor der Operation.

Die Wirkung der Vorderkammerspülung wird, wie auch Scheie und Ojers betonen, durch die Wahl des vorher eingeträufelten Mydriaticums beeinflußt. Im Gegensatz zu den genannten Autoren benutzten wir zunächst nicht ein schwaches Mydriaticum, sondern erprobten die Wirkung der Miotica nach der bisher üblichen Pupillenerweiterung. Die Erzielung einer für die Operation optimalen Weite der Pupille, die nicht maximal sein soll, sondern etwa bei 7 mm liegt, ist nur beschränkt lenkbar. Die individuelle Ansprechbarkeit auf Mydriatica ist außerordentlich verschieden. Für Glaucosan ergaben sich sogar bei demselben Patienten und am selben Auge Differenzen in der Wirksamkeit des Mittels innerhalb weniger Tage. Wir verwendeten zunächst durchweg Scopolamin. Bei ungenügender Wirkung wurde außerdem Glaucosan eingeträufelt oder Suprarenin subconjunctival injiziert. Später gaben wir zuerst Glaucosan und fügten, falls notwendig, als Parasympathicolyticum Homatropin (also nicht mehr Scopolamin) hinzu.

Nach Abschluß dieser Untersuchungsreihe hat sich uns das Einbringen einer Suprareninlösung in die Vorderkammer nach dem Starschnitt gut bewährt, wenn vorher keine ausreichende Mydriasis erzielt worden war. Die so entstandene zusätzliche Erweiterung kann durch Miotica leicht aufgehoben werden. Bei den in der vorliegenden Arbeit zusammengefaßten Operationen wurde diese Methode jedoch noch nicht angewendet.

Verengerung durch Miotica nach Vorbereitung mit verschiedenen Mydriaticis.

Von besonderem Interesse für unsere Fragestellung ist die Ansprechbarkeit der Pupille auf Miotica nach verschiedenen Erweiterungsmitteln. Es wurde schon erwähnt, daß im allgemeinen möglichst schwache Mydriatica empfohlen werden, um die Wirkung der Miotica nicht zu gefährden. Auch wir machten die Erfahrung, daß die durch Miotica zu erzielende Verengerung nach Scopolamin geringer ist. Für die von uns

zur Pupillenerweiterung verwendeten Mydriatica ergab sich das folgende Bild: War vorher Scopolamin oder Glaucosan allein eingeträufelt, so fand sich bei gleichen Mioticis (Acetylcholinlösung verschiedener Konzentration mit Prostigminzusatz) eine Differenz der Mittelwerte der Verengerung von $D_M = 0{,}662$. Da $\sigma_D = 0{,}181$ und $3\,\sigma_D = 0{,}543$, ist die Differenz größer als $3\,\sigma_D$ und damit signifikant. Ebenso war die Differenz zwischen allen Fällen mit vorheriger Einträufelung von Scopolamin (mit oder ohne Zusatz von Sympathicomimeticis) und allen Fällen ohne Scopolamin (Glaucosan mit oder ohne Zusatz von Homatropin) signifikant: $D_M = 0{,}48$, $\sigma_D = 0{,}123$; $3\,\sigma_D = 0{,}369$, also D_M größer als $3\,\sigma_D$. Dagegen waren die erzielten Verengerungen nach Anwendung von Glaucosan nicht signifikant verschieden von denen nach Einträufelung von Glaucosan plus Homatropin (D_M kleiner als σ_D). Damit widersprechen unsere Ergebnisse denen von Scheie, der nach Homatropin-Mydriasis keine Verengerung gesehen haben will.

Die Erweiterung der Pupille durch Glaucosan, eventuell mit Zusatz von Homatropin, ist daher vorzuziehen. Nicht ganz so eindeutig waren allerdings die Unterschiede, wenn man statt von der Verengerung von der endgültig erzielten Pupillenweite ausging. Hier war die Differenz der Mittelwerte der Pupillenweite nach der Kammerspülung mit dem Mioticum nur größer als σ_D, aber kleiner als $3\,\sigma_D$. Ein signifikanter Unterschied ist also nicht gegeben, aber immerhin eine Unterschiedswahrscheinlichkeit von 68,27%. Dieses Ergebnis wird wohl dadurch erklärt, daß die Zahl der mit Scopolamin vorbereiteten Augen wesentlich kleiner war, die statistische Masse also nicht ausreichte, die Signifikanz zu erhärten. Selbst wenn man hier den Unterschied nicht anerkennen will, ergeben sich aber noch weitere Einwände gegen das Scopolamin, die später noch darzustellen sein werden.

Wahl der Miotica.

Während wir uns bemühten, mit einer kleinen Gruppe pupillenerweiternder Mittel auszukommen, um ein klares Bild zu erhalten, wurden bei den Mioticis nacheinander verschiedene Stoffe und Konzentrationen verwendet und ihre Wirkung verglichen. Die Pupillenverengerung nach Spülung der Vorderkammer ist schon deswegen mit Kritik zu bewerten, weil allein durch den mechanischen und Temperaturreiz eine gewisse Kontraktion des Sphincters pupillae ausgelöst wird. So wird auch durch die Luftinjektion in die Vorderkammer die Pupille etwas enger. Wir maßen die Weite der Pupille jeweils vor der Operation, nach der Extraktion der Linse, nach der Vorderkammerspülung und nach der Luftinjektion durch Vergleich mit einem Haabschen Pupillometer, das bei auffallendem Licht genügend zuverlässig erscheint. Als Ausgangswert wählten wir die Weite nach der Extraktion, da die schon

bis dahin fast immer zu beobachtende Verengerung nichts mit der Wirkung der Miotica zu tun hat. Dieser Ausgangswert wurde nach Abfluß der Vorderkammer gewonnen, während der Endwert die Pupillenweite bei stehender Kammer nach Auffüllung durch die miotische Lösung bzw. durch die Luftinjektion angibt. Wir haben angenommen, daß die durch Herstellen der Kammer entstehende scheinbare Vergrößerung der Pupillenweite vernachlässigt werden kann bzw. der Meßfehler den mechanischen Anteil an der Verengerung wieder ausgleicht.

Als Mioticum verwendeten wir zunächst Acetylcholin, das als körpereigener Parasympathicusstoff besonders günstig erschien. Allerdings wählten wir die Konzentration etwas höher als von Amsler vorgeschlagen, zunächst 1%ig, später in einigen Fällen auch 2- und 3%ig. Außerdem setzten wir zur Stabilisierung Prostigmin hinzu. In einer 2. Reihe benutzten wir dann Pilocarpin, wie auch von amerikanischen Autoren angegeben, deren Arbeiten uns damals allerdings noch nicht bekannt waren. Vom Pilocarpin versprachen wir uns eine gute Wirkung, da es gleichzeitig den Parasympathicus reizt und die Cholesterase hemmt. Das von Voss empfohlene Mintacol haben wir bisher nicht erprobt. Einmal erschien uns eine maximale Miosis aus verschiedenen Gründen nicht unbedingt wünschenswert; zum anderen wird nach einer Äußerung von Scharf das Mintacol an der Universitäts-Augenklinik Würzburg bereits seit mehreren Jahren nach Kataraktoperationen angewandt, so daß mit einem zum Vergleich mit unseren Erfahrungen geeigneten Bericht gerechnet werden kann. Die von uns verwendeten Lösungen sind in Tabelle 1 aufgeführt, sie sind mit römischen Ziffern bezeichnet, die der Kürze halber teilweise auch im Text zu ihrer Bezeichnung verwendet werden.

Tabelle 1. *Verwendete Acetylcholin- und Pilocarpinlösungen.*
(Als Lösungsmittel wurde physiologische Kochsalzlösung benutzt.)

Nr. der Lösung	Zusammensetzung
I	1% Acetylcholinlösung
II	1% Acetylcholinlösung + 1 cm³ $^1/_2{}^0/_{00}$ Prostigminlösung auf 10 cm³ Lösung
III	1,25% Acetylcholinlösung + 1 cm³ $^1/_2{}^0/_{00}$ Prostigminlösung auf 8 cm³ Lösung
IVa	2% Acetylcholinlösung + $^1/_2$ cm³ $^1/_2{}^0/_{00}$ Prostigminlösung auf 5 cm³ Lösung
IVb	2% Acetylcholinlösung + 1 cm³ $^1/_2{}^0/_{00}$ Prostigminlösung auf 5 cm³ Lösung
V	3% Acetylcholinlösung + 1 cm³ $^1/_2{}^0/_{00}$ Prostigminlösung auf 10 cm³ Lösung
VI	$^1/_2$% Pilocarpinlösung
VIa	$^1/_4$% Pilocarpinlösung
VIb	1% Pilocarpinlösung

Ausgewertete Operationen.

Aufgezeichnet wurden die Ergebnisse der Vorderkammerspülung bei 225 Kataraktoperationen, die in der Zeit vom 27. 7. 50—27. 3. 52 an der Universitäts-Augenklinik Kiel von Meesmann und Assistenten ausgeführt wurden. Auf Besonderheiten wird später eingegangen. Für die Frage der pupillenverengernden Wirkung der verwendeten Lösungen konnten 17 Operationen nicht verwertet werden, weil entweder der völlig verflüssigte Glaskörper die Spülung verhinderte oder die Pupillenweite wegen breiter durchgreifender Iridektomie bzw. Occlusio nicht zu beurteilen war. Von den restlichen 208 Operationen konnten allerdings die ersten 8 (mit Lösung I behandelten) nicht mit einbezogen werden, da zuerst nur aufgezeichnet wurde, ob die Lösung überhaupt wirkte. Weiterhin kommen für exakte Angaben über die erzielte Verengerung die Operationen nicht in Betracht, bei denen aus verschiedenen Gründen eine durchgreifende Iridektomie vorgenommen wurde. Diese insgesamt 25 Operationen unter den überhaupt verwerteten Fällen waren gesondert zu beurteilen. Für die vergleichende Berechnung wurden daher nur die zahlenmäßig belegten 175 Operationen erfaßt.

Vergleich der Verengerung durch verschiedene Lösungen.

Ein Vergleich der Mittelwerte der Verengerung durch die Acetylcholinlösungen verschiedener Konzentration ergibt praktisch keine Unterschiede. Die Mittelwerte liegen um 1,8 mm. Lediglich bei Lösung II (1%ige Acetylcholinlösung) war die Verengerung etwas geringer, die Zahl der Fälle (9) ist aber zu klein, um daraus Schlüsse ziehen zu können. Jedenfalls wirkten allgemein die höherprozentigen Acetylcholinlösungen keineswegs stärker. Aber auch wenn man die vorwiegend verwendete Acetylcholinlösung (III) mit der $^1/_2$%igen Pilocarpinlösung (VI) oder alle mit Acetylcholin (II—V) mit allen mit Pilocarpin (VI, VIa, VIb) behandelten Fällen vergleicht, ergeben sich zwar etwas höhere Mittelwerte für die Pilocarpinlösungen, aber keine signifikanten Unterschiede[1]. Die Ansicht, daß in der Vorderkammer schon geringe, weil physiologische Konzentrationen eines Mioticums zur Verengerung ausreichen, wird dadurch gestützt.

Ergänzend muß allerdings noch der erzielte endgültige Pupillendurchmesser berücksichtigt werden, da bei geringerer Ausgangsweite die verengernde Wirkung durch den Eintritt vollständiger Miosis früher begrenzt wird als bei sehr weiter Pupille. Jedoch sind auch die Pupillendurchmesser nach der Spülung, deren Mittelwerte bei den einzelnen Lösungen zwischen 3,6 und 4,2 mm variieren, nicht signifikant unterschieden. Ebenso ist die Streuung der erzielten Miosis für alle Lösungen ziemlich gleich (um 1,0 mm). Da eventuell durch die vorher angewandten Mydriatica eine verschiedene Ausgangslage bedingt sein könnte, wurde außerdem die Wirkung verschiedener Lösungen bei gleichem Mydriaticum geprüft. Dies war nur für Glaucosan bzw. Glaucosan plus Homatropin möglich, da Scopolamin und Lösung VI nicht zusammen verwendet wurden. Aber auch bei derart gleichen Vorbedingungen

[1] Der Mittelwert der Verengerung durch Lösung III ist 1,87 mm, durch Lösung VI 1,94 mm. Der Mittelwert für die Verengerung durch die Lösungen II—V zusammen beträgt 1,82 mm, für die Lösungen VI, VIa, VIb 2,07 mm.

ergab sich zwischen den Acetylcholin- und den Pilocarpinlösungen kein signifikanter Unterschied.

Wie ein Vergleich der verengernden Wirkung bei den beiderseits Operierten zeigt, ist erwartungsgemäß die Reaktion der Pupille auf das instillierte Mioticum ebenso an die anatomischen und physiologischen Gegebenheiten beim Individuum gebunden wie die auf ein Mydriaticum. Von den 21 beiderseits Operierten konnten für diesen Vergleich 4 nicht herangezogen werden, da an einem oder beiden Augen die Iridektomie durchgreifend war. Von den übrigen 17 zeigten 4 keine Differenz, 7 nur eine Differenz von 0,5 mm, die praktisch nicht berücksichtigt zu werden braucht; 11 Patienten reagierten also auf beiden Augen gleich, 6 ungleich auf die Kammerspülung. Von den 6 ungleich reagierenden wurden bei 3 beiderseits dasselbe, bei 3 verschiedene Miotica angewandt. Eine individuell verschiedene Ansprechbarkeit auf ein bestimmtes Medikament muß als möglich angesehen werden. Aber auch das Operationstrauma könnte einen gewissen Einfluß ausüben. Ein klares Bild entsteht jedenfalls nicht.

Auf die Wirkung und den Wert der Kammerspülung nach durchgreifender Iridektomie wird noch einzugehen sein. Unterschiede in der Wirkung der verschiedenen Lösungen bei Anwendung nach durchgreifender Iridektomie stellten wir nicht fest.

Eine eindeutige Korrelation zwischen Ausmaß der Verengerung und Alter der Patienten war nicht nachzuweisen. Die Mittelwerte für alle Altersklassen liegen sowohl für die Verengerung als auch für die endgültige Pupillenweite dicht beieinander und zeigen keine einheitlich fallende oder steigende Tendenz. Eine etwas schwächere Wirkung in den Altersstufen 60—75 Jahre gegenüber den jüngeren und älteren Gruppen fiel allerdings auf, eine Deutung dieses Phänomens ist aber kaum möglich.

Verengerung durch die Luftinjektion.

Um die Gesamtverengerung richtig beurteilen zu können, muß noch die Wirkung der Luftinjektion, die auch nach der Vorderkammerspülung mit einem Mioticum stets stattfindet, erörtert werden. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß durch den mechanischen Reiz der Luftinjektion eine gewisse Verengerung der Pupille eintreten kann. Die Auffüllung der Vorderkammer mit miotisch wirkender Lösung kann die Luftinjektion nicht ersetzen, da die Spülflüssigkeit im Gegensatz zur Luft nur selten in der Kammer stehen bleibt. Die Wiederherstellung der Bulbusform, die für die Freilegung des Kammerwinkels, das Aneinanderlegen der Wundränder und die Normalisierung der Tension so bedeutungsvoll ist, muß also weiterhin durch die Luftinjektion erfolgen.

Nur bei 17 von den hier verwerteten 175 Operationen hielt entweder die Luft nicht in der Kammer oder es wurde keine Luft injiziert, weil die Kammer schon nach der Spülung stand. Von den übrigen 158 Augen zeigten 47 (= 29,5%) keine deutliche Verengerung, 73 (= 46,1%) eine geringfügige und 38 (= 24,1%) eine deutliche zusätzliche Verengerung. Es ist nach unseren Beobachtungen wahrscheinlich, daß bei der mittleren der 3 Gruppen die miotische Wirkung im wesentlichen durch die Verdrängung der Iris gegen den Glaskörper erfolgt, deren freier Rand, eben die Pupille, nach innen zusammengeschoben wird. Die deutliche Verengerung bei der 3. Gruppe kann aber so nicht erklärt werden. Vielmehr handelt es sich hier meist um solche Fälle, bei denen die Spülflüssigkeit infolge Anliegens der Iris an der Hornhautrückfläche — sich nicht richtig ausbreiten konnte. Die Luftinjektion ermöglichte hier erst die Verteilung und damit die Wirksamkeit der Lösung. Diese Unterscheidung mag dem zunächst konstruiert erscheinen, der den Vorgang noch nicht gesehen hat. In der Praxis ist sie ganz eindeutig; denn

Soeben erschien in vierter Auflage: Oktober 1953

Grundriß der Entwicklungsgeschichte des Menschen

von

Professor Dr. **Otto Grosser†**

Vierte, umgearbeitete Auflage

von

Professor Dr. **Georg Politzer**

Histologisch-embryologisches Institut der Universität Wien

Mit 186 Abbildungen. VIII, 159 Seiten Gr.-8°. 1953

Steif geheftet DM 14.50

Abb. 117. Seitenansicht eines 10 mm langen menschlichen Embryo (Gr.). G Grenzfurche des Oberkieferfortsatzes; T Tränennasenfurche.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Zu beziehen durch jede Buchhandlung

Nach dem Ableben Otto Grossers übernahm Georg Politzer in dankenswerter Weise die Umarbeitung und Herausgabe seines Werkes „Grundriß der Entwicklungsgeschichte des Menschen", das 1948 in dritter Auflage erschienen war. Es war das Streben des Herausgebers, den Originaltext nach Möglichkeit zu erhalten und mit den durch neueste Erkenntnisse bedingten Zusätzen und Verbesserungen zu einem einheitlichen Ganzen zu gestalten. Das große Lichtbildmaterial wurde um 36 Orginalbilder nach Embryonen, Schnitten und Modellen vermehrt, wogegen einige wenige Bilder der dritten Auflage ausgeschieden wurden. Weiter wurden 18 Bilder aus Fischel, Goerttler, Grünwald und Hsiao-Hui Chuang übernommen. Die Verlängerung der Einleitung um einige Bemerkungen über embryologische Betrachtungsweisen und embryologische Technik dürften nicht unwillkommen sein. Das Kapitel Gastrulation wurde vollkommen umgearbeitet, das Urogenitalsystem größtenteils neu beschrieben. Die zusätzlichen Ausführungen über Arterien- und Venenentwicklung waren zum Teil schon von Grosser vorgesehen worden.

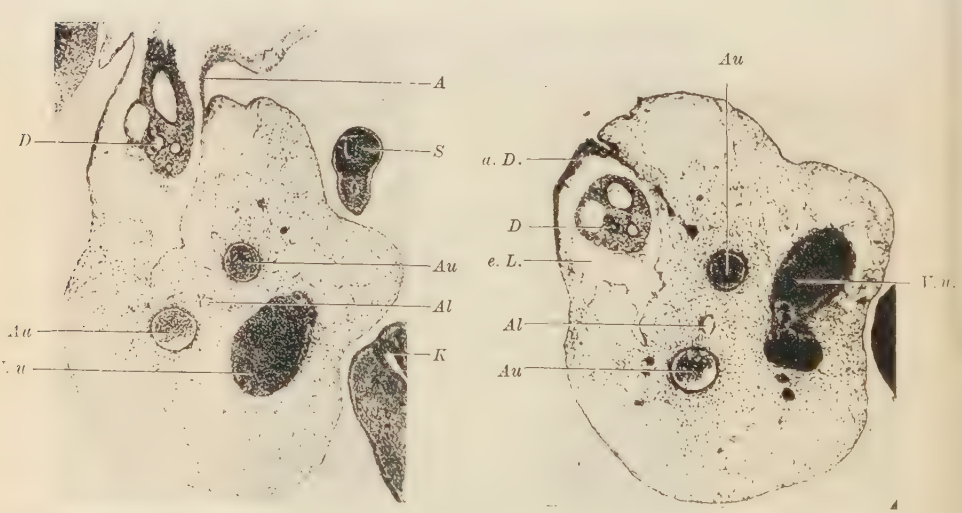

Abb. 53 und 54. Zwei Querschnitte durch den Nabelstrang eines menschlichen Embryo von 7,5 mm gr. L. (Hk 826 und 912). Abb. 54 liegt näher dem Embryo als Abb. 53. *A* Amnion; *a. D.* amniale Deckplatte; *Al* Allantois; *Au* Arteria umbilicalis; *D* Dottergang im Dotterstiel; *e. L.* extraembryonale Leibeshöhle; *K* Kloakenmembran; *S* Schwanzspitze; *V. u.* Vena umbilicalis. 36fache Vergrößerung.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.

Zur embryologischen Technik.

I. Die Progenese.

Die Geschlechtszellen. Reifung der Geschlechtszellen. Die Befruchtung.

II. Die Blastogenese.

Furchung und Keimblattbildung bei kleinen und mittelgroßen Eiern. Furchung und Gastrulation bei Amphibien. Einige Bemerkungen zur Entwicklungsmechanik und Teratologie. Furchung und Gastrulation bei den Vögeln. Eihäute und Embryonalanhänge. Furchung, Keimblätter und Eihäute der Säugetiere und des Menschen. Die Abkömmlinge der Keimblätter. Abgrenzung des Körpers; Ausbildung der äußeren Körperform; Altersbestimmung der Keimlinge beim Menschen. Die Placentation. Die Placentation beim Menschen.

III. Die Organogenese.

A. Die Organe des inneren Keimblattes.
Der Darm und seine Drüsen. Leibeshöhle und Zwerchfell. Leber, Pankreas, Milz. Kiemendarm und branchiogene Organe. Zunge. Atmungsapparat.

B. Die Organe des äußeren Keimblattes.
Gehirn und Rückenmark. (Das Rückenmark. Das Gehirn: Rhombencephalon, Mesencephalon, Diencephalon, Telencephalon. Die Hirnhäute.) Die peripheren Nerven. Sehorgan. Nasenhöhle, Gesicht und Gaumen. Kopfdarm. Lippen, Zähne, Munddrüsen. Gehör- und Gleichgewichtsorgan. Geschmacksorgan. Haut und Anhangsgebilde.

C. Die Organe des mittleren Keimblattes.

1. Epitheliale Organe; Urogenitalsystem.
Harnapparat. Harnblase und Sinus urogenitalis. Geschlechtsorgane: Keimdrüsen, Ableitende Geschlechtswege, Descensus und Bänder der Keimdrüsen, Äußeres Genitale. Nebenniere.

2. Endothelführende Organe; Gefäßsystem.
Herz. Gefäß- und Blutbildung. Arterien. Venen. Der fetale Blutkreislauf. Lymphgefäße und Lymphknoten.

3. Bildungen des Sklerotoms: Skeletsystem.
Wirbelsäule. Thorax. Gliedmaßen. Schädel.

4. Bildungen des Myotoms: Die Skeletmuskulatur.

Sachverzeichnis.

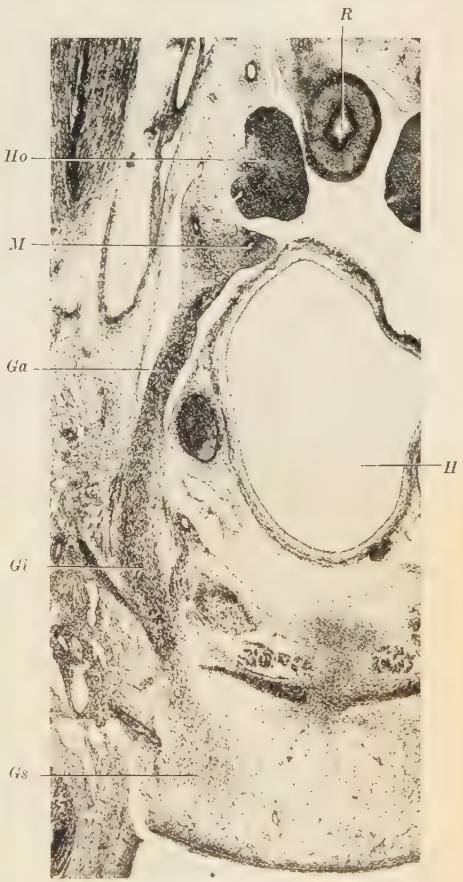

Abb. 153. Querschnitt durch das Becken eines Embryo von 40 mm gr. L. (Dr 7113). *Ga* Pars abdominalis gubernaculi; *Gi* Pars intramuralis gubernaculi; *Gs* Pars subcutanea gubernaculi; *H* Harnblase; *Ho* Hoden; *M* MÜLLERscher Gang; *R* Rectum. 26fache Vergrößerung.

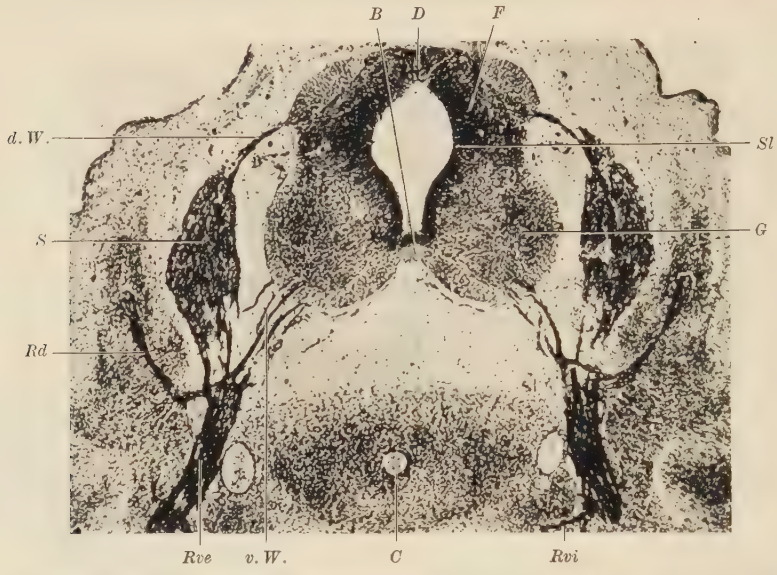

Abb. 102. Querschnitt durch das Rückenmark eines menschlichen Embryo von 13 mm gr. L. (Gh 1942). Versilberung nach Agduhr. *B* Bodenplatte; *C* Chorda dorsalis; *D* Deckplatte; *d. W.* dorsale Wurzel; *F* Flügelplatte; *G* Grundplatte; *Rd* Ramus dorsalis; *Rve* Ramus ventralis; *Rvi* Ramus visceralis; *S* Spinalganglion; *Sl* Sulcus lateralis; *v. W.* ventrale Wurzel. 54fache Vergrößerung.

Lehrbuch der topographischen Anatomie

Von **Anton Hafferl,** o. Professor der Anatomie und Vorstand des Anatomischen Instituts der Universität Graz. Mit 664 Abbildungen. XIII, 921 Seiten 4°. 1953. Ganzleinen DM 60.—

Vorlesungen über topographische Anatomie

Von Professor Dr. **Otto Grosser,** Wien. Mit 313 teils farbigen Abbildungen. VI, 354 Seiten Gr.-8°. 1950. (Springer-Verlag Wien.) Steif geheftet DM 27.—; Ganzleinen DM 28.50

Lehrbuch der Histologie und der mikroskopischen Anatomie des Menschen

Von **Philipp Stöhr jr.,** Professor der Anatomie und Direktor des Anatomischen Instituts der Universität Bonn. Mit 510 teils farbigen Abbildungen. VIII, 528 Seiten Gr.-8°. 1951.

Ganzleinen DM 66.—

Grundriß der Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen

Biologie der mikroskopischen Größenordnung

Von **Hans Petersen.** Vierte, verbesserte Auflage von Professor Dr. **Fritz Körner,** Jena. Mit 196 Abbildungen und einer farbigen Tafel. VII, 178 Seiten 8°. 1950. DM 8.40

Leitfaden der Histologie des Menschen

Von Dr. **Hermann Hoepke,** Professor am Anatomischen Institut der Universität Heidelberg. Mit 136 zum Teil farbigen Abbildungen. VII, 160 Seiten Gr.-8°. 1950. DM 12.—; Ganzleinen DM 15.—

Entwicklungsgeschichte des Menschen. Ein Grundriß.

Von Dr. **Kurt Goerttler,** o. Professor der Anatomie an der Universität Freiburg. Mit 189 zum Teil farbigen Abbildungen. X, 291 Seiten Gr.-8°. 1950. DM 21.—; Ganzleinen DM 24.—

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

während die geschilderte mechanische Wirkung sofort mit der Injektion der Luft eintritt, verengt sich die Pupille durch die Verteilung der Spülflüssigkeit allmählich. Jedoch trifft diese Erklärung nicht durchweg zu, häufig war auch die Wirkung des Mioticums einfach noch nicht abgeschlossen, wenn die Luftinjektion erfolgte, ging also unabhängig von ihr — ebenfalls unter dem Bilde einer tonischen Verengerung — weiter.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Luftinjektion neben der Vorderkammerspülung mit Mioticis und unabhängig von ihr ihre Bedeutung behält. Ihre eigene verengernde Wirkung ist geringfügig, in gewissen Fällen kann sie aber die Verteilung der Spülflüssigkeit und damit die Miosis fördern.

Beurteilung des Endergebnisses der Vorderkammerspülung mit miotischen Lösungen.

Im bisherigen Teil dieser Darstellung wurden die verwendeten Lösungen miteinander verglichen und gezeigt, daß ihre miotische Wirkung nicht signifikant verschieden ist. Außerdem erörterten wir die Wahl des vorbereitenden Mydriaticums, dabei erwies sich das Scopolamin als weniger geeignet. Für die Beurteilung des Endergebnisses der Vorderkammerspülung können die miotischen Lösungen daher gemeinsam betrachtet werden. Andererseits sind die mit Scopolamin vorbereiteten Fälle abzuziehen. Demnach können 131 Operationen in Tabelle 2 nach der am Schluß der Operation erreichten Pupillenweite aufgegliedert werden. Bei 9 von 23 Fällen war die nicht ausreichende Wirkung durch Komplikationen erklärt. Fünfmal war der Glaskörper flüssig und drängte die Pupille auseinander, je einmal erfolgte eine massive Blutung nach Iridektomie bzw. eine großblasige Aderhautabhebung oben, je einmal bestand ein Glaukom und eine hochgradige Hypertonie des Bulbus während der Operation.

Tabelle 2. *Pupillenweite am Schluß der Operation.*

Weite	Zahl der Augen	Prozent der Gesamtzahl
1. Sehr gute Wirkung, Pupillenweite 3,0 und geringer .	39	29,8
2. Gute Wirkung, Pupillenweite 3,5—4,5 mm . . .	69	52,7
3. Nicht ausreichende Wirkung, Pupillenweite 5,0 mm und mehr .	23	17,5

Die prozentualen Mutungsgrenzen für Erfolg (Gruppe 1 und 2 der Tabelle 2) der Vorderkammerspülung sind 69,61% bis 89,49% (einschließlich der Fälle mit Komplikationen) mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,7%. Es kann also mindestens in fast 70% der Operationen eine gute bis sehr gute Wirkung erwartet werden.

Außer bei den bisher erläuterten Operationen ohne oder mit peripherer Iridektomie wurde die Vorderkammer bei 25 Operationen mit einem Mioticum gespült, bei denen aus verschiedenen Gründen eine durchgreifende Iridektomie ausgeführt worden war. Trotz der Durchtrennung des Sphinkters beobachteten wir auch bei 22 von diesen Fällen eine deutliche Wirkung auf die stehengebliebenen Teile der Iris. Nur dreimal war die Wirkung unsicher. Die Methode ersparte häufig die Verwendung eines Spatels zur Reposition der nach diesem Eingriff oft erheblich dislozierten Kolobomschenkel und gestattete so ein besonders schonendes Vorgehen.

Komplikationen bei der Vorderkammerspülung mit einem Mioticum.

An Komplikationen sind bei der Spülung der Vorderkammer mit einem Mioticum bisweilen Stromablutungen der Iris vorgekommen. Die Entscheidung, ob eine Blutung durch die eingebrachte Lösung hervorgerufen wurde, fällt allerdings nicht immer ganz leicht. Immerhin waren in einigen Fällen Blutungen zu beobachten, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf das Mioticum zurückzuführen waren, wenn sie auch immer geringfügig blieben.

Während das Kriterium der Wirkung auf die Pupille keine signifikanten Unterschiede der Lösungen ergab, werden Blutungen deutlich häufiger durch die Acetylcholinlösungen provoziert. Gerade die höchstprozentige Lösung (V) erzeugte allerdings — vielleicht zufällig — keine Blutung. Im ganzen fällt aber der Vergleich deutlich zuungunsten der Acetylcholinlösungen aus, denn bei den mit Lösung I—IV behandelten Augen entstanden 9 Blutungen, davon 3 ganz eindeutig nach der Spülung. Die $^1/_4$- und die $^1/_2$%igen Pilocarpinlösungen riefen dagegen nie Blutungen hervor. Lediglich nach Spülung mit der 1%igen Pilocarpinlösung blutete es einmal verhältnismäßig stark, diese wurde daher wieder verlassen. Da die $^1/_2$%ige Lösung bei sicherer Verengerung keinerlei nachteilige Nebenwirkungen hatte, lag kein Grund vor, zu einer geringeren Konzentration überzugehen. Die $^1/_4$%ige Lösung wurde daher nur in wenigen Fällen angewandt. Ein Vergleich der Blutungshäufigkeit mit einer Serie früherer Staroperationen ist leider nicht möglich, da die vorliegenden Krankengeschichten kleine Blutungen nicht verzeichnen, während unsere ad hoc aufgestellten genauen Operationsberichte jedes Ereignis während der Operation erwähnen.

Sonstige unerwünschte Nebenwirkungen der Miotica sahen wir nicht. Insbesondere traten niemals die von Löhlein gefürchteten Schmerzen infolge des Sphincterkrampfes auf, die nach seiner Ansicht sogar eine primäre Wundsprengung veranlassen könnten.

II.

Verhalten der mit Mioticis behandelten Augen im Heilverlauf.

Inwieweit eine normale oder komplizierte Heilung und das Endergebnis mit der Pupillenverengerung zusammenhängen, ist auch bei glatt verlaufenem Eingriff nur schwer zu beurteilen. Die einzige Möglichkeit stellt der Vergleich größerer Gruppen untereinander dar. Dabei sollen zunächst, wie im I. Teil, die Erfolge der verschiedenen Lösungen verglichen werden. Diesen werden die Staroperationen der letzten 2 Jahre (1948—1950) (ohne die in der Außenstation der Klinik durchgeführten) gegenübergestellt. Für den Vergleich gelten sinngemäß die am Schluß des I. Teils gemachten Einschränkungen, in den Krankengeschichten werden nur die ernsten Komplikationen erwähnt, während z. B. eine geringfügige Verziehung oder Entrundung der Pupille unwichtig erschien. In den Aufzeichnungen über die mit Mioticis behandelten Patienten hingegen wurden auch diese vermerkt.

Vergleich der Pupillenweite beim ersten Verbandwechsel nach Anwendung verschiedener Lösungen.

Beim ersten Verbandwechsel (meist am 2. Tag nach Operation) mußten wir auf die Messung der Pupillenweite aus Gründen der Schonung verzichten. Die Pupille wurde daher als weit (etwa 5,0 mm und mehr), mittelweit (3,5—4,5 mm) und unter mittelweit bzw. eng (3 mm und enger) geschätzt.

Die Pupillenweiten beim ersten Verbandwechsel ergeben sich aus Tabelle 3. Da eine Pupille wegen eines Infekts nicht zu beurteilen war, umfaßt die Aufstellung nur 182 Fälle. Nach dem T-Verfahren von Schelling berechnet sich $T = 0{,}461$ (also kleiner als 3), d. h. es besteht für das Vorliegen einer engen Pupille beim ersten Verbandwechsel kein gesicherter Unterschied zwischen den Acetylcholin- und dem Pilocarpinlösungen.

Tabelle 3. *Weite der Pupille beim ersten Verbandwechsel.*

Weite	Lösung I—V		Lösung VI		Zusammen
	Fälle	in Prozent der Gesamtzahl	Fälle	in Prozent der Gesamtzahl	
eng	104	82,5	46	82,1	150 = 82,4%
mittelweit . .	15	11,9	9	16,1	24 = 13,2%
weit	7	5,6	1	1,8	8 = 4,4%
	126		56		182

Ein direkter Zusammenhang zwischen Ausmaß der Verengerung nach der Spülung der Vorderkammer mit einem Mioticum und Pupillenweite beim ersten Verbandwechsel scheint nicht zu bestehen, wenn die

geringe Zahl der mittelweiten und weiten Pupillen auch keine stichhaltigen Schlüsse zuläßt. Selbstverständlich ist die Wirkung des Mioticums am 2. Tag nach der Operation abgeklungen, da der Unterschied zwischen Injektion in die Vorderkammer und Einträufelung im wesentlichen im rascheren und sichereren Wirkungseintritt besteht, während die Wirkungsdauer ziemlich gleich ist (Gascenc und Cazaban). Dennoch war zu hoffen, daß der funktionell und optisch günstige Zustand, der am Schluß der Operation erreicht war, sich halten ließ. Für diesen Zustand ist aber die Weite der Pupille nach Beendigung der Operation noch bezeichnender als die Verengerung (d. h. die Differenz der Weiten nach der Extraktion und nach der Spülung). Die Beziehung zwischen der Pupillenweite am Schluß der Operation und der beim ersten Verbandwechsel wurde daher nachgeprüft. Das Ergebnis deutet darauf hin, daß zwar beim ersten Verbandwechsel enge Pupillen auch nach Vorliegen einer mittelweiten und sogar einer weiten Pupille am Ende des Eingriffs vorkommen, daß aber die Wahrscheinlichkeit dafür doch deutlich absinkt, je weiter die Pupille trotz Einwirkung der Miotica geblieben war. Daher läge die Folgerung nahe, in den Fällen mit weiter Pupille trotz Vorderkammerspülung schon am nächsten Tage das Auge zu inspizieren und eventuell energisch Miotica zu geben.

Für die Wirkung der Miotica war das vorher angewandte Mydriaticum mit entscheidend, wie gezeigt werden konnte. So war das Verhalten beim ersten Verbandwechsel für die verschiedenen Mydriatica nachzuprüfen. Wenn wir die beiden Gruppen der Mydriatica jeweils zusammenfassen, wie dies in Tabelle 4 geschehen ist, zeigt sich, daß nach Vorbehandlung mit Scopolamin die Pupillen häufiger weit sind als bei denen, die Glaucosan, auch mit Homatropin zusammen, erhielten. Die Differenz zwischen beiden Gruppen ist statistisch signifikant, da $T = 14{,}593$ (größer als 3).

Tabelle 4. *Pupillenweite beim ersten Verbandwechsel (1. V.-W.). Beziehung zur Einträufelung von Scopolamin oder Glaucosan/Homatropin.*

Einträufelung vor Operation	Fälle gesamt	Davon bei 1. V.-W. Pupille		
		eng	mittelweit	weit
Scopolamin mit und ohne Zusatz	52	35 = 67,3%	9 = 17,3%	8 = 15,4%
Glaucosan und Homatropin	130[1]	115 = 88,5%	14 = 10,8%	1 = 0,7%

[1] Ohne einen Fall, bei dem die Pupillenweite nicht zu beurteilen war.

Damit scheint erwiesen, daß die Vorbereitung mit Scopolamin sich bis zum ersten Verbandwechsel hin ungünstig auswirkt, während die anderen erprobten Mydriatica gute Aussichten für eine enge Pupille

auch nach der Operation bieten. Die prozentualen Mutungsgrenzen für das Vorliegen einer engen Pupille beim ersten Verbandwechsel sind für die Mydriatica Glaucosan und Homatropin ohne Unterscheidung der Miotica 78,53—94,48% (Wahrscheinlichkeit von 99,7%; $k = 3$).

Wirkung der Eserinsalbe.

Um die Wirkung der Miotica durch Hemmen der Esterase zu verlängern, wurde das Einstreichen von Eserinsalbe nach der Operation zunächst beibehalten. Jedoch darf offenbar die Bedeutung dieser Maßnahme nicht sehr hoch eingeschätzt werden. Denn während mehrfach beim ersten Verbandwechsel die Pupille mittelweit oder weit war, obwohl wir Eserinsalbe gegeben hatten, fand sich bei 14 Augen, bei denen darauf verzichtet wurde, stets eine enge, runde und zentrierte Pupille. Da Eserin nach Ausfall des Oculomotorius nicht wirken soll, ist der fehlende Effekt der Eserinsalbe vielleicht auf die retrobulbäre Novocaininjektion zurückzuführen (Hoorens).

Pupillenform beim ersten Verbandwechsel.

Noch wichtiger für den Operationserfolg als die Weite der Pupille ist ihre Form und Lage. Schon eine Anlagerung der Iris an den Schnitt kann ein Sekundärglaukom bedingen und verschlechtert meist auch das optische Ergebnis. Kommt es darüber hinaus zum Prolaps, so ist eine akute Gefahr für das Auge und die Notwendigkeit eines erneuten operativen Eingriffs gegeben. Mit der Anwendung der Miotica nach der Operation hofften wir, solche Zwischenfälle weitgehend verhindern zu können. Wieweit dies gelungen ist, soll hier an Hand eines Vergleichs mit der schon bezeichneten zeitlich vorhergehenden Serie von Staroperationen kritisch erörtert werden.

Dieser Vergleich ist für die geringfügigen Verziehungen und exzentrischen Verlagerungen der Pupille, die meist vom operativen Iriskolobom bedingt sind, nicht möglich, da diese in den alten Krankenblättern nicht besonders erwähnt werden. Diese an sich unbedeutende Operationsfolge sei daher vorweg betrachtet und nur für die verschiedenen Mydriatica, Miotica und Pupillenweiten verglichen. Dabei ergibt sich für die Mydriatica kein Unterschied und auch zwischen Acetylcholin und Pilocarpin nur eine kleine, nicht verwertbare Differenz zugunsten der Pilocarpinlösungen. Wenn die Weite der Pupille am Ende der Operation zugrunde gelegt wird, zeigt sich, daß die geringfügigen Deformierungen der Pupille desto seltener sind, je enger die Pupille nach dem Eingriff war.

Wesentlicher für das Ergebnis der Operation sind aber die erheblichen Verziehungen und Verlagerungen der Pupille, auch wenn die Iris nicht

oben angelagert war. Sie sollen daher mit den Anlagerungen und Prolapsen der Iris zusammen eingehender analysiert werden. Dabei wurden die Anlagerungen, aus denen später Prolapse entstanden, unter diesen aufgeführt und nur dann von Spätanlagerung bzw. -prolaps gesprochen, wenn beim ersten Verbandwechsel die Pupille zentriert war.

Die Erfahrung, daß über den Erfolg meistens bereits beim ersten Verbandwechsel entschieden ist, bestätigt sich auch hier. Nur zweimal lagerte sich die Iris später noch an. Dabei handelte es sich in beiden Fällen um eine ganz geringfügige Anlagerung mit nur leichter Pupillenverziehung, in dem einen Fall offenbar nach einem Kollaps mit Erbrechen und Husten beim ersten Aufetzen. Zwei weitere Patienten, bei denen sich die Iris anlagerte, sowie einer mit stärker verzogener Pupille werden im Krankenblatt als besonders unruhig bezeichnet. Bei den 25 mit durchgreifender Iridektomie Operierten traten eine erhebliche Verziehung, eine Anlagerung und ein Spätprolaps auf. Da aber diese Fälle nicht ohne weiteres den anderen gleichgesetzt werden können und auch die Prozentzahlen nicht ungünstiger, sondern sogar scheinbar günstiger werden würden, wurde diese Gruppe bei den folgenden Berechnungen nicht mitberücksichtigt.

Die Verteilung der ausgeprägten Pupillenverziehungen, Anlagerungen und Prolapse auf die verschiedenen vor der Operation angewandten Mydriatica ergibt wie bei allen vorhergehenden Fragestellungen, daß das Scopolamin weniger zur Erweiterung der Pupille vor der Staroperation geeignet ist als die anderen Mydriatica.

Diese Komplikationen traten nach Scopolaminvorbereitung 11mal (= 21,2%) auf, nach Glaucosan und Homatropin nur 5mal (= 3,8%). Ein Vergleich der beiden Miotica ergibt zwar Unterschiede in einigen Beziehungen, insgesamt ist aber doch keine ausgesprochene Überlegenheit der einen oder anderen Gruppe zu erkennen. — Die Weite der Pupille am Schluß der Operation stand mit dem Auftreten von Verziehungen der Pupille, Anlagerungen und Prolapsen der Iris insofern in einem Zusammenhang, als diese Ereignisse nie eintraten, wenn die Pupille eng gewesen war.

Der Vergleich zwischen den verschieden behandelten Gruppen hatte wesentliche Differenzen nur zwischen den mit Scopolamin bzw. ohne Scopolamin vorbereiteten Augen ergeben. Es erscheint daher notwendig, neben der Gesamtzahl der Operationen gesondert die nach Glaucosan- und Homatropinvorbereitung der Vergleichsserie gegenüberzustellen, bei der kein Mioticum gegeben worden war. (Operationen mit durchgreifender Iridektomie wurden in beiden Serien nicht berücksichtigt.) Während nach 148 Vergleichsoperationen 13mal die Iris sich anlagerte oder vorfiel (= 8,8%), geschah dies nach 183 Operationen mit Mioticaspülung 11mal (= 6%). Bei 131 Augen, die mit Glaucosan und

Homatropin (also nicht mit Scopolamin) vorbereitet wurden, erlebten wir dagegen nur 5 (= 3,8%) derartige Zwischenfälle. Nach dem T-Verfahren (Schelling) errechnen wir für die wichtigsten Komplikationen — Anlagerung und Prolaps — mit $T = 10{,}0$ eine Kennziffer, die den Zusammenhang zwischen Vorderkammerspülung mit einem Mioticum und Nichtvorkommen von Anlagerung und Prolaps selbst für die Gesamtheit der Fälle sichert. Bei dieser Berechnung wurden bei der Miotica- wie bei der Vergleichsserie die — zahlenmäßig zufällig gleichen — Spätschäden fortgelassen, die wohl nicht mehr als direkte Operationsfolgen anzusehen sind. Würden die Operationen ohne Scopolaminvorbereitung allein oder zusätzlich noch die Fälle mit erheblicher Verziehung der Pupille zum Vergleich herangezogen, so wäre die Kennziffer noch höher.

Obwohl also die günstige Wirkung der Vorderkammerspülung mit den angewandten Lösungen bereits statistisch erwiesen ist, müssen die Fälle, in denen doch noch Komplikationen im Heilverlauf auftraten, näher betrachtet werden. Dabei fällt auf, daß es mehrfach nach solchen Operationen zu Irisanlagerung oder -prolaps kam, bei denen auf die periphere Iridektomie verzichtet worden war. Wegen der günstigen Prognose der bis dahin nach der neuen Methode abgeschlossenen Operationen glaubten wir, die vorher grundsätzlich als Sicherung gegen einen Irisvorfall vorgenommene Iridektomie künftig entbehren zu können. Der Erfolg gab uns aber in dieser Hinsicht nicht recht. Bei 14 von den 183 Operationen entfiel die periphere Iridektomie. Von diesen waren 4 Linsenablassungen bei jugendlichen Staren, 1 eine Schlingenentbindung bei congenitaler Linsenluxation. Diesen 5 Operationen folgten keine besonderen Komplikationen, nur eine geringfügige Verziehung der Pupille war bei 3 von ihnen zu beobachten. Bei den übrigen 9, sonst völlig normal verlaufenen Operationen ohne Iridektomie, heilten nur 2 komplikationslos ab. Davon war die eine extracapsulär beendet worden und reichlich Nachstar verblieben. Bei der zweiten wurde eine Corneo-Skleralnaht (nach Lindner) angelegt. Ob diese einen Irisvorfall verhindert hat, kann allerdings nicht mit Sicherheit gesagt werden. Wir erlebten einmal in dieser Serie eine Wundsprengung (bei einer Operation mit durchgreifender Iridektomie) trotz der Lindner-Naht und sahen auch später nicht immer die Vorteile dieser und ähnlicher Nahtverfahren, die den Angaben der Autoren und ihrer komplizierten Ausführung entsprochen hätten. Bei den verbliebenen 7 Operationen ohne Iridektomie trat 1mal eine erhebliche Verziehung der Pupille, 3mal eine Anlagerung und 3mal ein Irisprolaps auf. Ein Patient mit Irisanlagerung mußte außerdem nach 2 Monaten wieder aufgenommen werden, da die Iris doch noch vorgefallen war. Die Operationen ohne Iridektomie belasten also die Erfolgsstatistik außerordentlich, und

die Bedeutung der — optisch und kosmetisch kaum jemals störenden — peripheren Iridektomie muß nach unseren Erfahrungen[1] doch sehr hoch eingeschätzt werden. Vermutlich wirkt sie nicht nur mechanisch, sondern darüber hinaus reflektorisch auf den Sphinctertonus.

Unter Berücksichtigung dieser Erfahrungen sind alle Operationen mit peripherer Iridektomie aus beiden Serien in Tabelle 5 einander gegenübergestellt (ohne Spätkomplikationen).

Tabelle 5. *Komplikationen seitens der Iris bei Operationen mit peripherer Iridektomie*.*

	Mioticaserie		Vergleichsserie = 148
	gesamt = 169	nach Abzug der mit Scopolamin vorbereiteten Augen = 124	
Erhebliche Pupillenverziehung . .	4 = 2,4%	0 = 0%	8 = 5,4%
Irisanlagerung	4 = 2,4%	2 = 1,6%	8 = 5,4%
Irisprolaps	1 = 0,6%	0 = 0%	5 = 3,4%

* Ohne Spätkomplikationen.

Bei Vorbereitung mit Glaucosan bzw. Glaucosan und Homatropin und nach Verengerung der Pupille durch ein Mioticum am Schluß der Operation sind demnach nur 2 Anlagerungen aufgetreten. Einer dieser Fälle ist nicht vollkommen zu erklären. Die an sich enge und runde Pupille war beim ersten Verbandwechsel in toto nach oben verlagert, die Iris lag oben an. Die 2. Anlagerung ist vermutlich Folge eines Operationszwischenfalls. Beim Versuch, die gerissene Linsenkapsel nachträglich zu fassen, wurde die Iris mitgefaßt, die Reposition gelang dann nicht vollkommen.

Bei der schließlich herausgearbeiteten optimalen Operationsmethode sind also Anlagerungen der Iris mit 99,7% Wahrscheinlichkeit nur in 0,14—9,46% zu erwarten, Prolapse in 0—6,8%, während beide Komplikationen zusammen auf Grund der Vergleichsserie auch bei Operationen mit peripherer Iridektomie noch in 4,06—18,96% zu erwarten waren[2]. Nimmt man die erheblichen Verziehungen der Pupille noch hinzu, so fällt der Vergleich noch günstiger für die Spülung der Vorderkammer mit einem Mioticum aus.

In Kürze sei noch die Häufigkeit des Auftretens von Glaskörperhernien in die Vorderkammer erwähnt. Der prozentuale Anteil größerer Hernien ist in beiden Serien praktisch gleich, ein Einfluß der Pupillenverengerung kann nicht gesichert werden. Offenbar ist hier allein die Konsistenz des Glaskörpers entscheidend. Sehr verflüssigter Glaskörper vermag im übrigen die Injektion in die Vorderkammer unmöglich oder doch wirkungslos zu machen.

[1] Im Gegensatz zu Puscaria u. a.

[2] Nach der Vergleichsserie sind für Anlagerungen allein 2,02—13,9%, für Prolapse allein 1,47—11,14% die prozentualen Mutungsgrenzen.

Einfluß auf das optische Ergebnis der Staroperation.

Nachdem die Bedeutung der Vorderkammerspülung mit einem Mioticum für den Abschluß der Kataraktoperation und den Heilverlauf gezeigt wurde, interessiert noch das optische Ergebnis bei den mit dieser Methode beendeten Operationen. — Für den postoperativen Astigmatismus ergeben sich zwischen der Mioticaserie und den Vergleichsfällen keine wesentlichen Unterschiede.

Eine Gegenüberstellung zwischen dem Entlassungsvisus der Mioticaund dem der Vergleichsserie ist nicht ganz einfach, da für den Visus selbstverständlich die Pupillenweite und -form nur einer von vielen Faktoren ist. Zwar ergibt sich für alle mit Mioticis behandelten Augen ein etwas besserer Durchschnitt der Entlassungssehschärfen mit 0,43 (Vergleichsfälle 0,3). Wenn man für diejenigen Patienten, die später nachuntersucht wurden, den dann erzielten Visus einsetzt, ist der Durchschnitt aber mit 0,56 bzw. 0,5 (für die Vergleichsfälle) ziemlich gleich. Jedoch können diese Werte deswegen nicht miteinander verglichen werden, weil der jeweilige Anteil der extracapsulär Operierten mit Nachstar nicht berücksichtigt ist. Für die 107 intracapsulär operierten Augen mit peripherer Iridektomie ergibt sich ein durchschnittlicher Entlassungsvisus von 0,62, für die entsprechenden 76 Vergleichsfälle lautet die Zahl 0,58. Setzt man für die Patienten, die später zur Kontrolluntersuchung kamen, den dabei erreichten Visus ein, während für die nicht nachuntersuchten Patienten der Entlassungsvisus zugrunde gelegt wird, so finden wir für die Mioticaserie einen Durchschnitt von 0,76, für die Vergleichsfälle 0,77. Jedoch wurden von den 107 mit Mioticis behandelten Augen nur 72, von den 76 früher operierten 55 nachuntersucht. Da auch für die übrigen 35 bzw. 21 zum Teil eine Visusbesserung anzunehmen ist, dürfte der wirkliche spätere Durchschnittsvisus noch etwas höher liegen.

Werden von der Gesamtzahl der operierten Augen noch diejenigen abgezogen, deren minder guter Visus nicht durch die Operation, sondern durch Netzhautleiden, Hornhautnarben und ähnlichem bedingt war, so ist der Durchschnittsvisus bei Entlassung für 90 Fälle der Mioticaserie 0,69, für 66 der Vergleichsfälle 0,64, die entsprechende Sehleistung bei Kontrolluntersuchung 0,86 bzw. 0,85. Die prozentualen Anteile der Augen mit einem Visus 1,0 und besser scheinen ebenso wie die angegebenen Durchschnittswerte darauf hinzuweisen, daß bei den mit Mioticis behandelten Fällen der endgültige Visus häufiger schon bei der Entlassung erreicht ist, während beide Gruppen bei späterer Kontrolle praktisch gleiche Sehleistungen aufweisen. Die Unterschiede im Visus, auch bei der Entlassung, sind aber nicht sehr groß. Da überdies viele nicht faßbare Faktoren für die Sehleistung eine Rolle spielen, ist eine Verwertung der geringfügigen Differenzen nicht berechtigt.

Zusammenfassung.

Es wird über den Wert der Vorderkammerspülung mit verschiedenen Lösungen von Mioticis während der Kataraktoperation berichtet. Für die vorbereitende Mydriasis werden Glaucosan und Homatropin empfohlen, während Scopolamin sowohl die Verengerung der Pupille hemmt, als auch häufiger Komplikationen im Heilverlauf zu veranlassen scheint.

Die zur Verengerung der Pupille verwendeten Acetylcholin- und Pilocarpinlösungen unterschieden sich in ihrer Wirksamkeit nicht, jedoch entstanden nach Acetylcholinspülung einige Male Stromablutungen der Iris. Die halbprozentige Pilocarpinlösung, die steril und gebrauchsfertig in Ampullen vorrätig ist, genügte allen Anforderungen. Sie verengerte die Pupille prompt und ausgiebig und hatte keine unerwünschten Nebenwirkungen. Neben der Vorderkammerspülung mit einem Mioticum behält die Luftinjektion ihre Bedeutung, die Pupillenweite beeinflußt sie im wesentlichen nur durch die bessere Verteilung der miotischen Lösung.

Zur Aufrechterhaltung des Sphinctertonus ist das Einstreichen von Eserinsalbe kaum geeignet. Dagegen ist der Einfluß der peripheren Iridektomie eindeutig, da die Operationen, bei denen darauf verzichtet wurde, mit Komplikationen im Heilverlauf stark belastet sind. Ein Vergleich der Operationen mit nachfolgender Vorderkammerspülung durch ein Mioticum und peripherer Iridektomie und einer früheren Serie ohne Verwendung von Mioticis zeigt, daß durch die Anwendung der Miotica die Häufigkeit von Irisanlagerung und -prolaps außerordentlich verringert wird.

Eine wesentliche Verbesserung des optischen Erfolges der Kataraktoperationen infolge unserer Methode konnte nicht nachgewiesen werden.

Nach unseren Ergebnissen kann also nach vorheriger Pupillenerweiterung mit Glaucosan und eventuell zusätzlich Homatropin die Spülung der Vorderkammer mit einer halbprozentigen Pilocarpinlösung am Schluß der Operation empfohlen werden. Durch dieses Verfahren ist es möglich, die Pupille rasch zu verengern und Zwischenfälle im Heilverlauf auf ein Mindestmaß herabzusetzen. Die periphere Iridektomie wird nicht überflüssig gemacht.

Literatur.

Amsler, M.: Heidelbg. Ber. **1949**, 83. — Bach, L.: Pupillenlehre. Berlin 1908. — Behr, C.: Die Lehre von den Pupillenbewegungen. Berlin 1924. — Gascenc et Cazaban: Bull. Soc. franç. Ophthalm. **61**, 472 (1948). Ref. Zbl. Ophthalm. **54**, 6 (1950/51). — Hoorens: Bull. Soc. belge Ophtalm. **93**, 398 (1949). Ref. Zbl. **55**, 127 (1951). — Löhlein, W.: Heidelbg. Ber. **1949**, 83. — Meesmann, A.: Z. Augenheilk. **93**, 244 (1937). — Graefes Arch. **152**, 335 (1952). — Puscaria, E.: Sitzgsber. ophthalm. Ges. Jassy **1**, 121 (1941). Ref. Zbl. Ophthalm. **47**, 447 (1941). Scheie and Ojers: Arch. of Ophthalm. **43**, 958 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **55**, 154 (1951). — Amer. J. Ophthalm. **32**, 1369 (1949). — Voss, H. J.: Heidelbg. Ber. **1950**, 173. — Weber, E.: Grundriß der biologischen Statistik. Jena 1948.

Prof. Dr. A. Meesmann, Kiel, Univ.-Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 507—515 (1953).

Aus der Universitäts-Augenklinik in Göttingen
(Direktor: Prof. H. Erggelet).

Arangehalt der Luft und Glaukom.

Von
B. Huerkamp und W. Zieglitz.

Mit 2 Textabbildungen.

Das Thema Wetter und Glaukom ist alt, aber von den Fragen, die es aufrührt, ist noch keine annähernd befriedigend beantwortet worden. Ziemlich gleichzeitig erschienen 1903 die Arbeiten von Steindorf, Bauer und Geissler, die angaben, daß die meisten Glaukomanfälle in den Winter fallen.

Diese Beobachtung wurde bis in die neueste Zeit hinein vielfach (Mitani, A. Brückner, Kitamura, Kandori, Luzsa, Németh) bestätigt. Demnach hat die Häufigkeitskurve der Glaukomanfälle sicher einen *saison*bedingten Gipfel.

Über Zusammenhänge zwischen Anfall und *Wetter* im heutigen Sinne berichtet neben de Rudder erstmalig 1930 Mulock Houwer.

Während bis dahin nur die Glaukom*anfälle* auf ihre Wetterwendigkeit hin beachtet worden waren, veröffentlichte 1934 H. Fischer Untersuchungen über deutliche Wettereinflüsse auf das primäre chronische Glaukom, 1948 Knecht über solche auf das nichtakute Sekundärglaukom.

Damit ist für die hauptsächlichsten Glaukomformen die Möglichkeit von Einwirkungen durch das Wetter behauptet, und an dieser Möglichkeit ist nicht zu zweifeln, denn einerseits ist die Regulierung des intraokularen Druckes zum großen Teil eine vegetative Funktion, die, wie der Tagesrhythmus des Druckablaufes zeigt (Huerkamp) bei allen Glaukomformen (außer zu Beginn eines Anfalles) sich in fast gleicher Weise auswirkt. Auf der anderen Seite sind sich die meisten Untersucher darüber einig, daß alle meteorologischen Einflüsse auf den Körper über das vegetative System gehen (Berg).

Dabei werden die Fragen unberührt gelassen

1. ob meteorotrope Funktionsänderungen durch unmittelbaren Reiz des Vagus oder Sympathicus entstehen oder als Zeichen der Gegenregulation anzusehen sind,

2. ob a) Hochfrequenzstrahlung, b) Luftdruckschwankungen, c) Änderungen des Ionengehaltes oder d) chemische Bestandteile der Luft das wirksame Agens sind,

3. ob a) Haut, b) Ohr, c) Zwischenhirn oder d) Nasenschleimhaut und Lunge die Receptoren des Reizes sind.

Eigene Untersuchungen.

I. Definitionen.

Wir haben uns im folgenden nur mit einem der als meteorotrop bezeichneten Faktoren und seinem Einfluß auf den Druckablauf beim Glaukom beschäftigt, dem „Aran". Als Aran bezeichnet Curry die Gesamtheit der oxydierenden Stoffe in der Luft, und das ist in der Hauptsache das bodennahe Ozon. Wir haben nun das Aran nicht deshalb für unsere Untersuchungen herausgegriffen, weil wir in ihm von vornherein *den* wetterwirksamen Stoff überhaupt oder insbesondere auf den Druckverlauf des Auges sehen, sondern weil seine Konzentration in der Luft sich am besten fortlaufend messen und kurvenmäßig aufzeichnen läßt und somit zum Vergleich mit Augenbinnendruckkurven besonders geeignet ist. Dadurch vernachlässigen wir nicht etwa alle übrigen obengenannten Wetterfaktoren, denn Wetter*änderung*, die ja allein biologisch wirksam ist, läuft im „Akkord" (Linke) ab als gleichzeitige und gleichsinnige Änderung der einzelnen Faktoren. So erfolgt z. B. gleichzeitig mit dem Anstieg der Oxydationswerte (Aran) Temperaturabnahme und Zunahme der Hochfrequenzstrahlung. Insofern kann der Arangehalt der Luft mindestens als bequem zu beurteilender Wetterindikator (Hänsche) dienen, wenn man ihn nicht als das Prinzip der meteorotropen Reaktion ansehen will. Nach Kuhnke und Zink stellt man sich die Wirksamkeit der chemischen Spurenstoffe, zu denen das Ozon (Aran) gehört, so vor, daß sich durch Schwankungen der oxydierenden und reduzierenden Luftbestandteile der p_H-Wert der Luft ändert. Diese Änderungen teilen sich den obersten Hautschichten und den Alveolarzellen der Lunge mit, wo Receptoren die vegetative Regulation auslösen und steuern.

II. Methodik.

Für unsere Untersuchungen verwandten wir das Aranmeßgerät von Curry-Dirnagl (beschrieben bei Heigel), das vollautomatisch jede halbe Stunde den Arangehalt der Luft colorimetrisch (mit neutraler KJ-Lösung angefeuchtetes Stärkepapier) mißt. Eine hiermit von uns gewonnene Arankurve und eine zum Vergleich darüber gelegte Augendruckkurve zeigt Abb. 1.

Die Arankurve wurde laufend für die Zeit vom 30. 4. bis 30. 7. 52 aufgezeichnet und mit allen in dieser Zeit angelegten Druckkurven verglichen.

Der Augenbinnendruck wurde dreimal in 24 Std, und zwar außer um 8 Uhr und 17 Uhr noch einmal in den frühen Morgenstunden, vom 30. 4. bis 9. 5. 52 um 4 Uhr, vom 10. 5. 52 bis 30. 7. 52 um 2 Uhr gemessen. Die Messung erfolgte mit dem Schiötzschen Tonometer. Jedes Auge wurde durchschnittlich rund 13 Tage lang gemessen. Die unbehandelten Glaukomfälle wurden nicht von den behandelten getrennt, denn nach umfangreichen Untersuchungen von Huerkamp und Holstein ändern Miotica oder Operation beim Glaukom wohl meistens die Tagesamplitude und den Tagesmittelwert des Druckes, aber höchstens in einem Drittel der Fälle die Art der Tagesdruckschwankungen, die doch als Ausdruck extraocularer Druckbeeinflussung, wie sie durch das Wetter vermutlich erfolgt, anzusehen sind.

III. Ergebnisse.

Der vergleichenden Messung wurden 71 stationäre Glaukomkranke mit 138 Augen unterzogen. Davon hatten 104 Augen ein sogenanntes primäres Glaukom, 34 ein sicher sekundäres Glaukom mit einwandfreien Zeichen einer intraocularen Entzündung oder Verletzung.

1. Deutliche Korrelation der Druckkurve mit der Arankurve[1] zeigten 12 Augen von 9 Kranken.

Davon hatten *positive* Korrelation, d. h. bei Arananstieg Druckanstieg und bei Aranabfall Druckabfall: 3 Augen mit Primärglaukom, 2 Augen mit Sekundärglaukom, *negative* Korrelation, d. h. während der

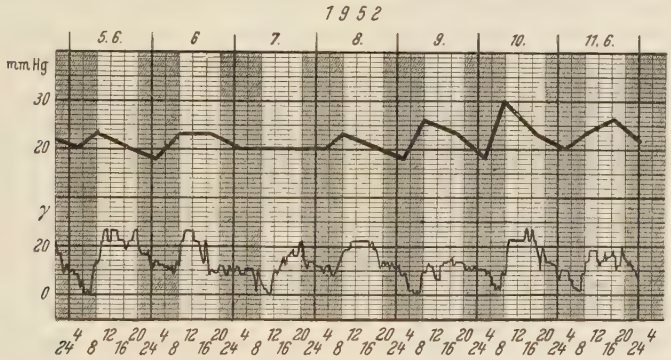

Abb. 1. Beispiel einer gleichzeitigen Druck- und Arankurve nach einem Original.

gesamten Meßdauer bei Arananstieg Druckabfall und Aranabfall Druckanstieg: 6 Augen mit Primärglaukom, 1 Auge mit Sekundärglaukom.

Als deutlich wurde die Korrelation in diesen Fällen deswegen angesehen, weil sie während der gesamten Meßdauer (mindestens 4—16 Tage) ohne Abweichung beobachtet wurde. Hierbei ist zu bedenken, daß der Arangehalt der Luft ebenso wie der Augenbinnendruck rhythmusähnliche Tagesschwankungen zeigt (Abb. 1), und wenn diese für Aran und Druck zufällig einige Tage lang streng periodisch verlaufen, kann völlige Übereinstimmung oder Abweichung beider Kurven bestehen, ohne daß eine echte Beziehung zwischen ihnen vorliegt.

Für unsere Untersuchungen ist dieser Fehler auszuschließen, da alle Kurven, die für diesen Zweck ausgewertet wurden, aperiodisch verliefen (s. Abb. 2), wodurch die genannten Ergebnisse sehr an Beweiskraft gewinnen.

Daß nur 9 von 71 Kranken, also nur 13%, diese deutliche Beziehung zwischen Aran und Druckverlauf zeigen, darf nicht überraschen. Denn

[1] Bei allen Untersuchungen wurden als Arankurve nur die um 4 bzw. 2 Uhr, 8 Uhr und 17 Uhr (Druckmeßzeiten) gefundenen Werte für den Vergleich zugrunde gelegt (Abb. 1).

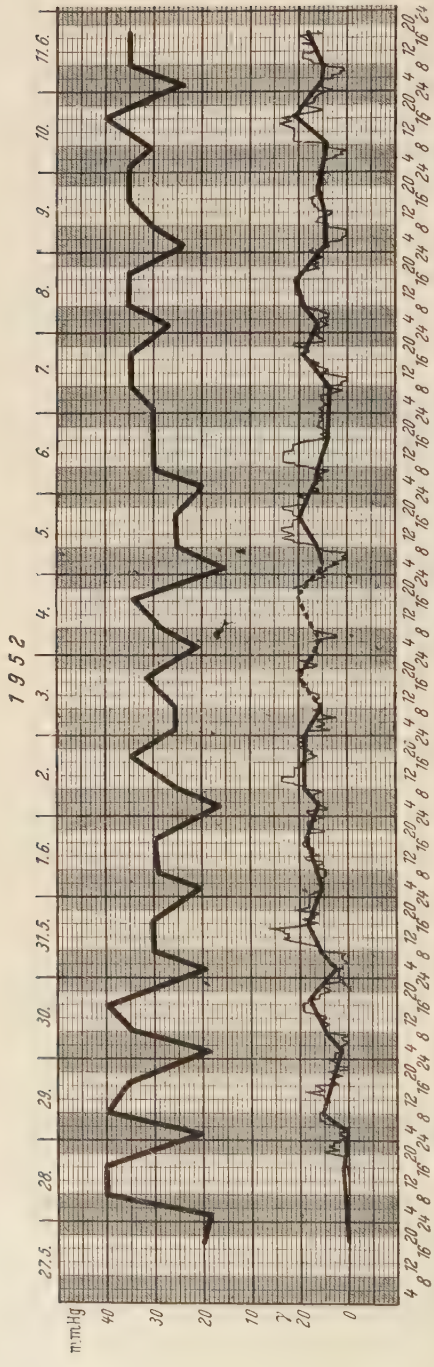

Abb. 2. Gleichlaufende Originaldruck- und Arankurve (durchgezeichnete Linie; auf die Druckmeßzeiten reduzierte Arankurve).

wenn man bedenkt, wie selten bei fortlaufender, verhältnismäßig genauer Messung zweier Erscheinungen *völlige* Übereinstimmung der Kurven besteht — es sei nur an die häufige Abweichung vom konjugierten („parallelen") Druckverlauf eines Augenpaares erinnert —, muß man diese Zahl eher als hoch ansehen, zumal von vornherein nicht anzunehmen ist, daß Aran oder Wetter in der Reihe der Faktoren, die den Druckablauf im Auge bestimmen, eine bei jedem Menschen zu jeder Zeit beherrschende Stellung hat.

2. Über 50% Übereinstimmung der einzelnen Tagesdruckwerte mit der Arankurve zeigten: 31 Augen mit Primärglaukom (30%), 10 Augen mit Sekundärglaukom (30%).

Über 50% Abweichung zeigten: 70 Augen mit Primärglaukom (62%), 16 Augen mit Sekundärglaukom (62%). Je 50% Übereinstimmung und 50% Abweichung zeigten: 10 Augen mit Primärglaukom (8%), 1 Auge mit Sekundärglaukom (8%).

3. Wir haben weiter Aran- und Druckkurve in Zeiten verglichen, in denen die Arankurve tagelang streng periodisch verlief (vom 9. 5. bis 14. 5. 52 und vom 27. 6. bis 5. 7. 52, vgl. auch Fußnote auf S. 509).

Hierbei zeigten von 33 gemessenen Augen 10 gleichsinnige Korrelation, und zwar 7 positive, 3 negative (s. unter Ergeb-

nisse: 1). Das über scheinbare Korrelationen bei periodischem Kurvenverlauf oben Gesagte schränkt den Wert dieser Beobachtung ein.

4. An Tagen mit Aranminimum (28. 5. 52 und 19. 7. 52, innerhalb 24 Std Aranhöchstwert 2 γ[1]) blieb der Druck von 36 gemessenen Augen an 23 Augen unauffällig, 7 Augen zeigten, gemessen am Verlauf der übrigen Kurve, eine auffällige Drucksteigerung, 6 Augen eine auffällige Drucksenkung (36% auffällig).

Die auffälligen Druckschwankungen verliefen am Augenpaar mit einer Ausnahme konjugiert. Diese Ausnahme betraf einen Kranken mit Primärglaukom, bei dem an einem Auge der Druck unauffällig war, am anderen eine Drucksteigerung erfolgte.

Tage, an denen ein 24-Std-*Maximum* des Arangehaltes bestand, fanden sich nicht in der Beobachtungszeit.

5. Ähnliche Ergebnisse erhielten wir, wenn wir statt der Tage mit auffälligem Arangehalt alle Aranminima oder -maxima zu den Druckmeßzeiten um 2 bzw. 4 Uhr, 8 Uhr und 17 Uhr mit der Augendruckkurve verglichen.

Solche Aranminima (0—2 γ) fanden sich in Göttingen um 2 Uhr: am 13. 5., 28. 5., 29. 5 , 27. 6. und 2. 7. 52; um 4 Uhr: am 7. 5. 52; um 8 Uhr: am 28. 5., 25. 6. und 10. 7. 52; um 17 Uhr: am 27. 5., 25. 6. und 19. 7. 52. Entsprechende Aranmaxima (17—30 γ) um 2 Uhr: am 3. 6., 30. 6. und 3. 7. 52; um 4 Uhr: am 6. 5. 52; um 8 Uhr: am 28. 5., 25. 6. und 10. 7. 52; um 17 Uhr: am 1. 5., 29. 6. und 3. 7. 52.

Bei Aran*minimum* blieb von 145 Glaukomkranken[2] bei 106 der Druckverlauf unauffällig. 20 Kranke zeigten auffällige Druck*steigerung*, 19 auffällige Druck*senkung* (27% auffällig).

Bei Aran*maximum* blieb von 108 Glaukomkranken bei 84 Patienten der Druckverlauf unauffällig. 13 Patienten zeigten auffällige Druck*steigerung*, 11 Patienten zeigten auffällige Druck*senkung* (22% auffällig). Bei Aranminimum wie -maximum wurde also etwas häufiger Drucksteigerung als -abfall beobachtet.

Dabei prägten sich bei Aranmaximum wie Aranminimum die Auffälligkeiten im Verlauf des Augenbinnendruckes mit zunehmendem Tag stärker aus. Da zu allen Druckmeßzeiten gleich hoher Arangehalt bestand, müssen andersartige, im Laufe des Tages an Zahl oder Gewicht zunehmende Einflüsse auf den Druckverlauf hierfür angeschuldigt werden.

[1] Diese und die weiter unten angegebenen Aranwerte sind nicht absolut genau, aber als Relativwerte genügend zuverlässig.

[2] Die hohe Krankenziffer (vgl. oben Anfang der Ergebnisse) erklärt sich dadurch, daß die Zahlen der an jedem der obengenannten Tage und Stunden wirklich gemessenen Kranken addiert wurden, weil nur so das richtige Verhältnis zwischen Kranken mit Besonderheiten im Druck und den Unauffälligen zum Ausdruck kommt.

Weiter war zu beobachten, daß oft dieselben Kranken bei gleichem Arangehalt zu verschiedenen Tageszeiten, oder zu gleichen Tageszeiten, aber an verschiedenen Tagen, verschiedenartigen Verlauf des Druckes zeigten.

Von 59 Personen, die im Versuch standen, hatten 20 bei Aran*minimum*, 13 bei Aran*maximum* eine Auffälligkeit im Druckverlauf. Von diesen 33 hatten 7 zugleich bei Aranmaximum *und* -minimum Auffälligkeiten im Druckverlauf.

Zu Tageszeiten mit Aran*minimum*, ebenso während des periodischen Verlaufs der Arankurve (s. unter 3) und an ganzen Tagen mit Aranminimum (s. unter 4) hatten Augen, bei denen Arangehalt und Druckverlauf an mehr als 50% der gemessenen Tage übereinstimmten (s. unter 2), meistens auch ein Druckminimum (5:2), bei mehr als 50% Abweichung häufiger ein Druckmaximum (9:7).

Umgekehrt bestand während eines Aran*maximums* bei über 50% Übereinstimmung der Kurven meistens ein Druckmaximum (5:1), bei über 50% Abweichung meistens ein Druckminimum (9:3).

Wer bei Aranmaximum ein Druckmaximum zeigte, hatte bei Aranminimum meistens kein Druckminimum. Nur 2 von 7 Kranken zeigten dieses Verhalten, 2 weitere hatten bei verschiedenen Messungen beides nebeneinander, Druckmaximum und -minimum. Am häufigsten fanden sich zu verschiedenen Zeiten einmal (positive oder negative) Korrespondenzen, einmal jegliches Fehlen von Korrespondenzen der Aran- und Druckkurve.

Wir dachten daran, durch eine Einteilung in biologische Reaktionstypen die Patienten mit Auffälligkeiten im Druckverlauf zu sondern und wandten hierbei die Testmethode von Rückheim an, die in Fortführung der Typeneinteilung von Kretschmer, Curry und anderen Autoren Konstitution, Anamnese, klimatische, psychologische und physiologische Reaktionen berücksichtigt. Auf diese Weise wurden bei 23 der untersuchten Glaukomkranken die Typenindices nachträglich bestimmt. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen zeigten sich vorerst keine Gesetzmäßigkeiten zwischen Reaktionstyp und Besonderheiten im Aran- und Druckverlauf.

6. Aran- und Druckkurve wurden an 1777 Tagen miteinander verglichen. Die Messungen betrafen Primärglaukome an 1266 Tagen (71%). Sekundärglaukome an 511 Tagen (29%).

Mit der Arankurve stimmte der Druckverlauf überein bei Augen mit primärem Glaukom an 537 Tagen (72%), mit sekundärem Glaukom an 209 Tagen (28%). *Keine* Übereinstimmung in der Arankurve zeigte der Druckverlauf bei Augen mit primärem Glaukom an 729 Augen (71%). mit sekundärem Glaukom an 302 Tagen (28%).

Mithin verlief der Druck an 746 Tagen (42%) gleichlaufend mit der Arankurve, an 1031 Tagen (58%) nicht.

Bei diesen Ergebnissen fielen uns nebenbei die jedesmal, man darf wohl sagen, genau übereinstimmenden Prozentzahlen beim primären und sekundären Glaukom in den 3 verschiedenen Gruppen auf. Wir möchten dies als weiteren Beweis für unsere Annahme (Huerkamp und Holstein) werten, daß Einflüsse auf den Augenbinnendruck, die vegetativ vermittelt werden, bei jeder Art des Glaukoms in gleicher Richtung wirken.

Das ist mit ein Grund dafür, daß wir nicht bei allen vorliegenden Vergleichsmessungen eine Trennung zwischen Primär- und Sekundärglaukom gemacht haben. Man darf, auch aus anderen Untersuchungen, wie bereits oben erwähnt, annehmen, daß in bezug auf die extraoculare Druckregulierung höchstens quantitative, nicht qualitative Unterschiede zwischen beiden Glaukomarten bestehen.

Zusammenfassung.

Bei 71 Kranken (138 Augen) mit chronischem Glaukom wurde 3 Monate lang die Druckkurve mit der Kurve des Aran-(Ozon-)gehaltes der Luft verglichen. Die Ergebnisse wurden auf verschiedene Art zusammengestellt und gaben folgendes Bild:

1. Bei etwa $^1/_{10}$ der Kranken bestand *deutliche* Korrelation zwischen Aran- und Druckkurve, auch bei aperiodischem Kurvenverlauf, so daß für diese der Arangehalt der Luft bzw. die ihn begleitenden Wetterfaktoren bestimmende Bedeutung für die extraoculare Druckregulierung haben.

Von diesen Kranken hatten etwas über die Hälfte positive, die übrigen negative Korrelation.

2. Etwas über die Hälfte der Kranken zeigten *gelegentlich* bei auffälligem Verlauf der Arankurve auch Auffälligkeiten im Druckverlauf.

3. Die Auffälligkeiten im Druckverlauf wurden etwas häufiger bei sehr niedrigem als bei sehr hohem Arangehalt beobachtet.

Etwa $^1/_5$ der unter 2. der Zusammenfassung bezeichneten Kranken hatte bei hohem *und* niedrigem Arangehalt (positive oder negative) „Zacken" in der Druckkurve.

4. Die Art der Druckschwankung, ob Anstieg oder Abfall, hing nicht von der Art der Arangehaltsschwankung, ob Aranminimum oder -maximum, ab. In beiden Fällen überwog der Druck*anstieg* etwas den -abfall.

5. Nur bei $^1/_3$ aller Kranken *stimmte* während der Meßdauer der Druckverlauf an mehr Tagen mit der Arankurve *überein* als er von ihr abwich.

6. Dieses Drittel der Kranken hatte bei Aran*minimum* meistens Druck*abfall*.

Die an der Mehrzahl der Tage im Druckverlauf von der Arankurve *abweichenden* Kranken hatten bei Aran*minimum* meistens Druck*anstieg*.

Das umgekehrte Verhalten war bei beiden Gruppen während eines Aran*maximums* zu beobachten.

7. Der Versuch, die Aranempfindlichen unter den Glaukomkranken mit Hilfe einer Reaktionstypenbestimmung an einer bestimmten Stelle des Typenspektrums zu lokalisieren, mißlang vorerst.

8. Da die *Richtung* der Druckschwankung (s. auch unter 4. der Zusammenfassung), die das Aran bzw. die mit ihm gekoppelten Wetterbildner bewirken, bei ein und demselben Kranken zu verschiedenen Zeiten entgegengesetzt sein kann, scheint uns für dieses Verhalten die jeweilige Tonuslage des vegetativen Systems den Ausschlag zu geben.

Literatur.

Bauer, L.: Über den Einfluß von Temperatur und Jahreszeit auf den Ausbruch des akuten primären Glaukomanfalls. Inaug.-Diss. Med. Tübingen 1903. Ref. Jber. Ophthalm. **34**, 641 (1903). — Berg, H.: Kosmische Einflüsse auf den Organismus. Medizin-Meteorolog. Hefte **1951**, Nr 5. — Brückner, A.: Akutes Glaukom und Wetter. Sitzgsber. Schweiz. Ophthalm. Ges. vom 18.—19. Juni 1938 in Luzern. Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **101**, 906 (1938). Ref. Zbl. Ophthalm. **43**, 165 (1939). — Curry, M.: Klimaunterschiede und wetterbedingte Reaktionstypen. Medizin.-Meteorolog. Hefte **1951**, Nr 5, 39. — Fischer, H.: Intraocularer Druck und Wetter. Inaug.-Diss. Med. Leipzig 1934. Zit. bei Rohrschneider (siehe dort). — Geisler, P.: Der Einfluß der Temperatur und der Jahreszeit auf die Häufigkeit des Auftretens von akutem Glaukom. [Polnisch.] Postep. okulist **1903**, Nr 9. Ref. Jber. Ophthalm. **34**, 642 (1903). — Hänsche, A. H.: Das Wesen der vegetativen Dystonie und ihre bioklimatische Beeinflussung. Medizin-Meteorolog. Hefte **1952**, Nr 7, 19. — Heigel, K.: Meßmethoden des bodennahen Ozons und ihre Verwendung in der Praxis. Mitt. dtsch. Wetterdienstes in der US-Zone **1952**, Nr 14. — Holstein, H.: Periodischer und konjugierter Tagesablauf des Augeninnendruckes als Mittel zur Scheidung zwischen extra- und intraocularen Ursachen beim Glaukom. Inaug.-Diss. Med. Göttingen 1952. — Huerkamp, B.: Über Tagesschwankungen des Augenbinnendruckes. 19. Tagg der Augenärzte Nordwestdeutschlands vom 18. bis 19. Mai 1951 in Kiel. Ber. klin. Mbl. Augenheilk. **121**, 99 (1952). — Kandori, F.: Meteorologische Beobachtung des primären Glaukoms. Chuo-Ganka-Iho **31**, H. 9, 20 (1939). Ref. Zbl. Ophthalm. **44**, 542 (1940). — Kitamura, E.: Über die meteorologisch-medizinischen Elemente und ihren Zusammenhang mit der Entstehung der Augenkrankheiten. Acta Soc. ophthalm. jap. **42**, 1310 (1938) u. dtsch. Zusammenfassung S. 94—96. Ref. Zbl. Ophthalm. **42**, 543 (1939). — Knecht, F.: Untersuchung über Witterungseinflüsse auf die nichtakuten Glaukomformen. Ophthalmologica (Basel) **116**, 95 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **51**, 380 (1949/50). — Kulecke, W., u. O. Zink: Erfahrungen mit einer medizin-meteorologischen Vorhersage. Medizin-Meteorolog. Hefte **1950**, Nr 2, 11. — Luzsa, E.: Witterungsverhältnisse und Glaukom. Ungar. Ophthalm. Ges., Sitzg vom 8. März 1941. Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **108**, 133 (1942). Ref. Zbl. Ophthalm. **47**, 331 (1942). — Mitani, M.: Über das Verhältnis der Entstehung des akuten primären Glaukoms zur Jahreszeit. Acta Soc. ophthalm. jap. **37**, 1639 (1933) u. dtsch. Zusammenfassung S. 127. Ref. Zbl. Ophthalm. **30**, 691 (1934). Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **92**, 827 (1934). —

Mulock Houwer, A. W.: Glaucoma acutum und Barometerdruck. Sitzgsber. der Niederländ. augenärztl. Ges. vom 13. u. 14. Dez. 1930 in Amsterdam. Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **87**, 549 (1931). — Németh, L.: Rolle von Klima, Wetter und Jahreszeiten in der Augenheilkunde. Ungar. Ophthalm. Ges., Sitzg vom 28. Mai 1941 in Budapest. Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **108**, 133 (1942). Ref. Zbl. Ophthalm. **48**, 173 (1943). — Rohrschneider, W.: Einfluß von Wetter und Jahreszeit auf die Entstehung von Augenkrankheiten. Verein. Mitteldtsch. Augenärzte. Sitzg vom 17. Juni 1934 in Jena. Ber. Klin. Mbl. Augenheilk. **93**, 548 (1934). Ref. Zbl. Ophthalm. **33**, 194 (1935). — Rudder, de B.: Wetter und Jahreszeit als Krankheitsfaktoren. Berlin: Springer 1931. — Rückheim, G.: Das biologische Reaktionstypenproblem. Dtsch. Ges. für Physikal. Therapie, Balneologie und Bioklimatologie. Sitzg vom 15. Sept. 1952 in Travemünde. — Steindorff: Über den Einfluß von Temperatur und Jahreszeit auf den Ausbruch des akuten primären Glaukomanfalls. Dtsch. med. Wschr. **1903**, Nr 52. Ref. Jber. Ophthalm. **33**, 603 (1902).

Privatdozent Dr. B. Huerkamp, Göttingen, Universitäts-Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 516—537 (1953).

Aus der Augenabteilung des Allgemeinen Krankenhauses Wiener-Neustadt
(Primarius: Dr. F. A. Hamburger).

Neue Gesichtspunkte und Erfahrungen in der unblutigen Schielbehandlung.

Von

F. A. Hamburger.

Der Begriff unblutige Schielbehandlung umfaßt nicht nur die Pleoptik (Bangerter) und Orthoptik, sondern Alles, was wir beim Schielenden neben der Operation im Interesse der Parallelstellung unternehmen. Die vielgestaltige und mühsame Behandlung, welche auch bei Operierten oft lange fortgesetzt werden muß, hat durch die Entdeckung des feineren Mechanismus des normalen Binokularsehens (Kuroda, Hamburger, Barany, Halldén usw.) Befruchtung erfahren. Die genaueren Zusammenhänge seien im folgenden dargestellt, wobei die volle Kenntnis der Literatur, insbesondere die der früheren Arbeiten des Autors, als bekannt vorausgesetzt werden muß. Wegen des großen Umfanges des Themas sind nur kurze Hinweise möglich.

Der binoculare Schakt des Normalen.

Das Einfachsehen ist durch das Zusammenwirken sensorischer und motorischer Kräfte garantiert. Wir können der Darstellung Herings und Tschermaks im wesentlichen auch heute folgen. Die dort vertretenen Anschauungen werden ergänzt durch die Arbeiten von Comberg, Engelking, Lazich, Keiner und Piper. Die letztgenannten Autoren meinen zwar, die native Korrespondenz der Netzhäute (Hering) in Frage stellen zu müssen, doch reichen ihre Gründe meines Erachtens nicht hin. Freilich darf man das Bild, wie es uns Tschermak vom Binocularsehen entworfen hat, nicht so sehr statisch als dynamisch begreifen. Eine fixe „Punkt-für-Punkt"-Korrespondenz gibt es nach Hamburger, Schubert, Vukovich wohl nicht. So wie die Achse des einzelnen Bulbus um das fixierte Ziel oscilliert, ähnlich dem Schnabel des Kolibri im Blütenkelch, ist auch die Koppelung der identischen Elemente als oscillierend und modulationsfähig zu denken. Für das dynamische Spiel von sensorischen und motorischen Funktionen hat Piper das Wort sensomotorische Relation des Binocularsehens geprägt. Piper zeigte erneut, daß am Aufbau der optischen Raumwahrnehmung proprioceptiv-muskuläre und nicht ausschließlich retinosensorische Einflüsse, wie dies Tschermak annahm, beteiligt sind. Darüber hinaus greift eine Reihe von Einflüssen aus anderen Sinnessphären

(z. B. Vestibularapparat, Tiefensensibilität), in das Spiel der sensomotorischen Relation ein. Ihr Gleichgewicht erst erlaubt das Erkennen der Gegenstände im Raume, abgesehen von den bekannten optischen Täuschungen. Die Einzelheiten von sensorischen und motorischen Funktionen gehen aus den genannten Arbeiten hervor. Die besondere Rolle, welche der Wettstreit der Sehfelder bei dem Zustandekommen des binocularen Einfachsehens spielt, ist vom Autor dargestellt worden; darüber unten mehr.

Es ist bekannt, daß wir das binoculare Sehen in motorischer und in sensorischer Hinsicht getrennt prüfen können und auch beim Schielenden prüfen müssen. Für die Prüfung der sensorischen Eigenheiten eignet sich jede Art von Haploskop, wobei die Halbbilder auf schwenkbaren Armen montiert sind und in jedem beliebigen Blickwinkel ohne Hilfe von Prismen dargeboten werden können. Heute sind Konstruktionen mit den verschiedensten Namen in Gebrauch. Die von mir benützte ist der „Synoptophor" von Clemens Clarke (London).

Worth hat die sensorischen Charakteristica des Binocularsehens mit 3 Graden benannt: I. Grad: a) „Ineinandersehen" verschiedener Bilder bei bifovealer Darbietung und Abbildung derselben (Superimposition); b) „Gleichzeitigsehen" derselben Bilder (Simultanuous perception). II. Grad: Verschmelzen gleicher Bilder bei bifovealer Abbildung (Fusion). III. Grad: Stereoskopischer Eindruck bei disparater Abbildung von Teilstücken der sonst identischen und haploskopisch gebotenen Fusionsbilder (Stereopsis).

Die Einteilung wird im folgenden beibehalten, weil sie das Verständnis erleichtert, sie ist in funktioneller Hinsicht irreführend. Es gibt Schielende, welche den „II. Grad der Fusion" besitzen, nicht aber den „I. Grad".

Zur Ätiologie des Schielens.

Wenn wir von den physiologischen Grundlagen des Binocularsehens als eines zugleich sensorischen und motorischen Aktes auch heute ein nur ungefähres Bild haben, so gilt das noch mehr für die Störungen, welche konkomitierendes Schielen herbeiführen. Einigermaßen klar sehen wir nur in Fällen von akkommodativem Schielen. Dort, wo die übermäßige Akkommodation als erste Ursache nicht in Frage kommt, stellt man heute motorische Ursachen in den Vordergrund, wenn diese auch sensorische Folgen unmittelbar nach sich ziehen, die ihrerseits nun die Motorik beeinflussen.

Eine Reihe von Arbeiten der letzten Jahre hat zur Ätiologie des Schielens Wichtiges beigetragen. Aus der deutschen Literatur seien besonders Comberg, Piper, Remky erwähnt. Amerikanische und englische Autoren geben vorübergehenden Paresen von Augenmuskeln

während der frühen Kindheit als primärem Schielmoment den Vorzug (Brown, Dunnington, Guibor, Malbran, Oaks, Scobee). Störungen an den Vertikalmotoren spielen eine große Rolle (Spaeth); in bis zu 50% aller Fälle von Konvergenzschielen wurden Höhenkomponenten gefunden.

Wer die Anamnesen schielender Patienten durch Jahre verfolgt hat, wird damit übereinstimmen, daß sich Angaben über „Fraisen" (Krämpfe des Kleinkindes) und kindlicher Infektionskrankheiten, wie insbesondere Masern, als das Schielen einleitende Störung sehr häufig finden. Es handelt sich um leichte Encephalitiden, welche eine einfache Parese eines Augenmuskelkernes oder auch eine komplexe Störung in den höheren optischen Bahnen nach sich ziehen und zum Schielen führen. An diesen Zusammenhang wird man um so eher bei Fällen glauben, die eine normale Refraktion haben, oder bei Fällen, die trotz anomaler Korrespondenz relativ leicht zur Parallelität gebracht werden können, freilich operativ.

Eine neuartige Betrachtungsweise verdanken wir Keiner, der auf Grund eines sehr großen Materials zu der Anschauung gekommen ist, daß beim Neugeborenen ausschließlich muskelsensorische, eventuell auch vestibulare Momente für die Augenbewegungen verantwortlich sind, über welche die optisch-sensorischen erst allmählich die Oberhand gewinnen. Nach Keiner schielt jeder Neugeborene potentiell, überwindet dieses Stadium jedoch durch die normale Entwicklung der optisch-sensorischen Funktionen. Wenn Schielen bald nach der Geburt auftrete, aber auch wenn es erst im 3. Lebensjahr auftrete, seien Störungen in der Myelinisierung der aufsteigenden Sehbahnen verantwortlich zu machen.

Wie wir sehen, stoßen wir, von den verschiedensten Ausgangspunkten kommend, immer wieder auf motorische Momente als letzte Schielursache. Aus diesem Grunde sieht man heute die sensorischen Anomalien als einfache Folge des Schielens, als eine Art Anpassung an. Dies mag nun richtig oder falsch sein, immer können wir doch — unblutig — nur auf sensorischem Wege dem Schielen zu Leibe rücken. Den sensorischen Verhältnissen sei daher besonderes Augenmerk geschenkt.

Das Binocularsehen der Schielenden.

Die Einteilung der Schielenden nach ihrem sensorischen Verhalten, nämlich in Typus I (monoculares Schielen mit Amblyopie des Schielauges) und Typus II (alternierendes Schielen unter anomaler Korrespondenz), ist heute vielfach in Gebrauch. Grundsätzlich darf man das Sehen bei Typus I als praktisch monocular betrachten, wobei das Schielauge höchstens am Aufbau des peripheren binocularen Sehfeldes mitwirkt. Beim alternierenden Schielen (Typus II) ist das zentrale Sehfeld, nämlich ein um den Fixierpunkt gelegter und etwa 60° durchmessender Bereich, in rechts und linksäugig monoculare Felder mosaik-

artig aufgeteilt. Dieses Prinzip bildet im Vereine mit der anomalen Sehrichtungsgemeinschaft die Grundlage für das Einfachsehen des Typus II (Bielschowsky, Braun, Casari, Hamburger, Harms, Remky, Schlodtmann, Scobee, Swan, Tschermak). Einzelheiten müssen als bekannt vorausgesetzt werden, wie besonders die Anpassungsfähigkeit des Anomaliewinkels an den Schielwinkel (Schlodtmann, Halldén, Hamburger), sowie die Ansichten Verhoeffs im Zusammenhang damit.

Die Einteilung der Schielenden in die sensorischen Typen I und II widerspricht scheinbar der Tatsache, daß viele Fälle die Charakteristica beider in sich vereinen. Die beiden Typen *korrespondieren* jedoch auffallend zu den *extremen Typen*, wie sie die individuelle Ausprägung des *binocularen Wettstreites* beim *Normalen* hervorbringt.

Die feineren Mechanismen des normalen Wettstreites sind nach Kuroda von Hamburger, Barany, Halldén, Remky, Küchler u. a. dargestellt worden. Man darf die Beobachtungen wie folgt zusammenfassen: Die Retinaelemente sind in ihrem Wettstreit voneinander unabhängig. Es muß durchaus nicht die gesamte Retina eines Auges im binocularen Wahrnehmungsfeld dominieren und die andere zur Hemmung zwingen; es kann im binocularen Felde sehr wohl ein kleiner Abschnitt der einen Retina dominieren und daneben ein Abschnitt der anderen. Kuroda hat dies „independant function" genannt.

Die zweite sehr wichtige Eigenschaft ist die der gegenseitigen (reziproken) Induktion. Sie bedeutet, daß die Reizung eines bestimmten Netzhautbezirkes durch ein nur einseitig sichtbares Objekt, z. B. im rechten Auge, die Dominanz dieses rechtsäugigen Bezirkes im binocularen Felde bewirkt, wobei die dermaßen induzierte Dominanz über das eigentlich gereizte Gebiet hinausgreift. Die vom Reiz nicht getroffene, andere (linke) Netzhaut räumt dem, die (rechte) Netzhaut treffenden Objektbild eine Art Spielraum ein. Es induziert das einseitig abgebildete Objekt eine individuell verschieden große Dominanz des von ihm getroffenen Netzhautbezirkes. Der Bezirk kann das eine Mal so groß sein, daß sich die induzierte Dominanz auf das ganze Auge ausdehnt und damit dem gleichkommt, was wir monoculare Dominanz nennen; der Bezirk kann das andere Mal so klein sein, daß er nur um wenig über das gereizte Feld hinausgreift. Die Fähigkeit zur induzierten Dominanz, die im geringsten Maße bei jedem Menschen vorkommt, weist uns ihrerseits darauf hin, daß die monoculare Dominanz durchaus nicht immer die volle Vorherrschaft der einen Retina in ihrer ganzen Ausdehnung bedeuten muß. Auch beim echten monocularen Schielen nimmt daher das Skotom, welches der Amblyopie entspricht, meist nicht die ganze Retina ein.

Während nun bei den meisten Normalen die eben beschriebenen Phänomene des Wettstreites und eine mittlere und reguläre Frequenz desselben von etwa 1 sec, je nach Grad der Differenzierung der Einzelfelder, gefunden wurde, fanden sich bei der Untersuchung von über 100 Prüflingen zwei extreme Ausbildungen dieser Wettstreitprinzipien, und zwar in etwa 7% der Fälle.

Das eine Extrem war das der monocularen Dominanz. Hier dominierte die Fovea und der ganze Bezirk höherer Sehschärfe des einen Auges auf lange Zeit, um der anderen Seite nur für kurze Zeit, also etwa in dem Verhältnis 20 : 1 sec eine gewisse und ganz kurz dauernde Dominanz einzuräumen. Freilich war diese Eigenart nur bei einer besonderen Prüfungsordnung zu erkennen, während das Binocularsehen sonst normal zu sein schien.

Das zweite Extrem stellten Fälle mit Horror fusionis dar. Dieser wurde allerdings auch wieder erst erkennbar, wenn man ganz kleine, farbig differenzierte Felder fusionieren ließ. Bei größeren Feldern fand sich ein sehr rascher Wettstreit von 0,5 sec Frequenz, wobei die beiden Foveae einander gleichwertig waren. Es schien bei solchen Menschen die eine Fovea der anderen den Vorrang mit ganz kleinen Unterbrechungen (Wettstreitfrequenz 0,5 sec) streitig zu machen, bis es soweit kam, daß die eine Fovea sich überhaupt nicht der Dominanz von seiten der anderen unterwerfen konnte. Bei Betrachtung kleinster Felder (unter 1°) trat ein oscillierendes Gleichzeitigsehen auf (s. S. 300 ff.). Dies war aber nichts anderes als ein Horror fusionis; bei solchen Fällen freilich nur im Bereich der Fovea selbst nachgewiesen.

Zwischen diesen beiden an das Pathologische grenzenden Extremen fanden sich, wie gesagt, Übergangsformen, die entweder zum Extrem der monocularen Dominanz oder näher zum Extrem des raschen Wettstreites, aber nicht zum Horror fusionis neigten. Für alle Fälle aber galt, was über die unabhängige Wettstreitfunktion der einzelnen Netzhautelemente und über die reziproke Induktion gesagt worden ist.

Diese zwei einander diametral gegenüberstehenden Verhaltensweisen beim Normalen zeigen nun auffallende Parallelen zum binocularen Sehen des Schielenden. Ohne Zaudern werden wir das monoculare Schielen als eine Abwandlung der monocularen Dominanz des Normalen ansehen und das alternierende Schielen mit anomaler Korrespondenz als Abwandlung jener sensorischen Verhältnisse, welche die Individuen mit Neigung zu übermäßig raschem Wettstreit und zum Horror fusionis darbieten.

Letzteres wird besonders erhärtet durch die vielfach erwähnten Fälle von Strabismus alternans, welche trotz idealer Parallelstellung nach der Operation unter eng nebeneinander oscillierenden Doppelbildern leiden. Die Patienten sehen die fixierten Gegenstände, besonders die Druckschrift, unentwegt doppelt und können

sich nur dadurch helfen, daß sie mit der Zeit lernen, das eine Bild als das „richtige“ und das andere als das „falsche“ hinzunehmen. Es ist derselbe Horror fusionis, der, wie gesagt, auch bei Normalen vorkommt, hier allerdings nur unter besonderer Anordnung des haploskopischen Versuches.

Ich bin nun keineswegs der Meinung, daß die sensorischen Verhältnisse, wie wir sie bei Schielenden finden, die einfache Ursache des Schielens und daß etwa der Schielwinkel die Folge dieser sein soll. Auch ich glaube, daß neben der Akkommodation vorübergehende Paresen oder Einwirkungen zentralnervöser Natur das Schielen in Gang setzen und daß die sensorischen Verhältnisse beim Schielenden nur Ausdruck für die Anpassung des Individuums sind; auch Keiners Anschauungen seien anerkannt, soweit sie Fälle mit frühem Schielbeginn betreffen. Andererseits dürfte die sensorische Anpassung des Schielenden schon anlagemäßig in eine bestimmte Bahn gelenkt sein.

Nehmen wir an, es würde bei einem 3jährigen Kinde ein Schielwinkel auftreten (z. B. durch eine vorübergehende Abducensparese bei leichter Encephalitis), dann könnte das Einfachsehen z. B. garantiert werden durch monoculare Dominanz des fixierenden Auges und durch Hemmung des Schielauges mit nachher sich entwickelnder Amblyopie. Sollte die Abducensparese später zurückgehen, so würde die monoculare Dominanz dennoch aufrechterhalten bleiben, weil die entsprechende Anlage besteht, und es fehlte der Grund, die alte Parallelstellung wieder aufzunehmen. Es wäre statisches Schielen entstanden. Im gegenteiligen Falle, nämlich bei völliger Gleichwertigkeit der Foveae und Neigung zum heftigen Wettstreit, also wenn der Horror fusionis in einer Art Vorstufe vorhanden wäre, müßte dieselbe Schielstellung dem 3jährigen Kinde Gelegenheit geben, die Eindrücke beider Foveae im binocularen Sehfeld gleichzeitig zu verwerten; freilich unter der Voraussetzung, daß sich eine anomale Korrespondenz bildete. In der Entwicklung des binocularen Sehens bei Strab. alternans bedeutet, wie ich annehme, die Neigung zum Horror fusionis die treibende Rolle und die Fähigkeit zur anomalen Netzhautbeziehung die Folge dieser Neigung. Erst wenn man sich die sensorischen Eigentümlichkeiten des Binocularsehens und ihre Abwandlung beim Schielenden in dieser Weise klargemacht hat, begreift man die Polarität der Schieltypen I und II.

Folgende Entwicklung der anomalen Netzhautbeziehung aus der Normalen erscheint möglich. Schon Hering hat mit Hilfe der Nachbildmethode gezeigt, daß die Aktion der Muskeln nicht imstande ist, die relative Lokalisation der beiden Netzhäute zu sprengen; das Nachbildkreuz bleibt unabhängig von der Augenstellung erhalten. Andererseits ist es bekannt, daß dieselben Impulse, welche die Blickbewegungen einleiten, die Lokalzeichen der Netzhaut auf beiden Seiten gleichsinnig ändern. Dadurch ist die scheinbare Unbeweglichkeit der Außenwelt

bei Bewegungen des Körpers oder der Augen des Beobachters garantiert [s. auch die jüngsten Darstellungen Pipers (4) neben den Arbeiten von Ohm (1), Halldén]. Man könnte sich nun vorstellen, daß die Fähigkeit, die Lokalzeichen gleichsinnig mit der Muskelinnervation zu ändern, das Prinzip ist, welches der Entwicklung der anomalen Korrespondenz zugrunde liegt. Es wäre nötig, daß die Koppelung, welche die Lokalzeichenänderung auf beide Netzhäute gleichsinnig (bei Konvergenz gegensinnig) einwirken lassen kann, beim Schielenden gelöst worden ist, ähnlich wie Piper (1) dies für die motorischen Vorgänge bei der Schielentstehung annimmt; ich erinnere an die gelegentlich laufende Anpassung des Anomaliewinkels an den Schielwinkel (Hamburger (1), Halldén].

Die Entwicklung der anomalen Korrespondenz würde etwa so vor sich gehen: Eine motorische Störung würde Konvergenzstellung auslösen, der schlummernde Horror fusionis, d. h. die Neigung der Foveae, gleichzeitig und selbständig zu perzipieren, würde geweckt werden, und dies würde eine entsprechende und an die Augenbewegungen laufend angepaßte Änderung der Lokalzeichen nach sich ziehen.

Fassen wir noch einmal zusammen: Gewiß mögen die ersten Momente, welche die Entwicklung des normalen Binocularsehens beim Kleinkinde stören, motorischer Art sein [Akkommodation, Konvergenz, vorübergehende Paresen, allgemein toxische, die afferenten und efferenten Sehbahnen schädigende Störungen, Enthemmung und Verselbständigung der subcorticalen Zentren im Sinne Pipers (1) oder auch Störungen im Sinne Keiners], immer wird doch im Einzelfalle ein in bestimmte Richtung tendierendes Sensorium getroffen werden, nämlich ein in Richtung auf die monoculare Dominanz oder auf den Horrer fusionis gerichtetes; finden wir diese beiden Grundformen doch schon beim Normalen.

Ob diese Grundformen für sich allein, wenn sie z. B. zu Beginn des 2. Lebensjahres extrem zur Ausbildung drängen, schon Schielursache sein können, bleibe dahingestellt. Die manchmal hochgradige an die Grenze der Amaurose reichende Amblyopie bei einem 2–3jährigen Kinde, die Tatsache, daß gerade das alternierend-anomale Schielen oft schon im 1. und 2. Lebensjahre beginnt — worauf in der Literatur schon vor Keiner hingewiesen worden ist —, sprechen meines Erachtens für eine solche Möglichkeit. In der Mehrzahl der Fälle dürften motorische und sensorische Störungen ineinandergreifen. Die sensorischen Störungen sind durch Anlage in eine bestimmte Richtung gewiesen, dürfen aber als modulationsfähig gedacht werden. Anderenfalls müßten wir alle Versuche aufgeben, sie zu beeinflussen.

Zur Schielbehandlung.

Wie erwähnt, können wir dem Schielen unblutig nur über das Sensorium zu Leibe rücken. Drei Hauptaufgaben haben wir mit unseren Maßnahmen zu erfüllen:

1. Die Geradestellung der Augenachsen durch Brillenkorrektur.
2. Beseitigung der Amblyopie (Pleoptik).
3. Wiederherstellung oder Erweckung des normalen Binocularsehens (Orthoptik).

Zu *1.* Die Voraussetzung zur richtigen Korrektur ist die Skiaskopie mit Zylindergläsern (Lindner) unter Atropin. In den letzten 10 Jahren hat es sich durchwegs als richtig erwiesen, die totale Hypermetropie voll zu korrigieren, auch bei hohen Graden derselben (z. B. +7 sph). Ebenso muß der Astigmatismus genau korrigiert werden.

Offenbar wird das akkommodative Schielen bei vorhandener Hypermetropie nach Art eines Bedingungsreflexes ausgelöst, der nur durch Annullierung auch des geringsten Akkommodationsimpulses durchbrochen werden kann. Deshalb z. B. verschreibt Braun-Vallon ihren schielenden Patienten Bifokalbrillen.

Die Rolle der Anisometropie und ihrer Korrektur kann hier nur eben genannt werden (Oaks), ebenso die Tatsache, daß es unter stark hyperopen, aber isometropen Schielenden in etwa 40% solcher Fälle einen echten St. alternans (Typus II) gibt. Die anomale Korrespondenz verschwindet in solchen Fällen allein durch die Brillenkorrektur, was keineswegs als Erfolg der Orthoptik gebucht werden darf.

Zu *2.* Die Pleoptik mit der Aufgabe, das amblyope Schielauge zur vollen Sehschärfe zu bringen, ist in jüngster Zeit von Bangerter entwickelt worden. Die Methoden führen zu erstaunlichen Erfolgen und haben überall Anerkennung gefunden. Sie bringen die alte Tatsache in Erinnerung, daß das amblyope Auge durch Occlusion des anderen allein nicht sehfähig gemacht wird, sondern nur durch konsequentes Training. Freilich kann man, wie dies Bangerter vorschlägt, auf die Okklusion nur dann verzichten, wenn man wie er eine Sehschule führen und mit Patienten füllen kann. In der Literatur wird zu wenig beachtet, daß die gewonnene Sehkraft des Schielauges bis zum etwa 14. Lebensjahr weiter geschult werden muß, wenn sie nicht wieder verlorengehen soll. Es kommen immer wieder Fälle vor, bei welchen dies nicht geschah und welche trotz Parallelstellung, also nach scheinbar voller Heilung des Schielens, einige Jahre später wieder amblyop sind. Wenn dann die Wiedererlangung der Sehkraft gewiß auch leichter gelingt, so wird doch selbst diese geringe Mühe von den älteren und anders interessierten Kindern oft nicht mehr aufgebracht.

Zu *3.* Die Orthoptik wird heute vielfach und mit immer wieder abgewandelten Haploskopen geübt. Ihre Methoden seien dargestellt, soweit sie durch unsere näheren Kenntnisse vom binocularen Wettstreit des Normalen Anregungen erfahren.

Typus I (monoculares Schielen). Nachdem es gelungen ist, die Sehkraft des Schielauges der Norm zu nähern, kommt es bei Fällen dieser Art, besonders wenn die Vollkorrektur die Parallelität erzwungen hat, zum Binocularsehen mit allen Fusionsgraden ohne weiteres Zutun. Auch hier wirken orthoptische Methoden unterstützend, können jedoch entbehrt werden, wie bei den obenerwähnten Fällen des Typus II (s. S. 523). Unter den orthoptischen Methoden seien das „Jagen" (Chasing nach K. Lyle) und der binoculare Zeichenapparat (Cheiroskop) herborgehoben.

Das Jagen besteht darin, daß bei Verwendung von Bildern I. Grades (am Synoptophor) der Patient das Schielaugenobjekt (z. B. Soldat) selbst führt, während der Orthoptist dem Fixieraugenobjekt (Schilderhaus) immer wieder neue Seh- bzw. Blickrichtungen erteilt. Der Patient muß nun dem von dem Orthoptisten geführten Objekte genau nachblicken, das Objekt immer wieder fixieren und dem anderen Objekte (Schielauge) die entsprechende Seh- bzw. Blickrichtung mit der eigenen Hand erteilen. Das „Schilderhaus" wandert z. B. unter Führung des Orthoptisten durch den ganzen Blickraum und der Patient stellt den Soldaten laufend immer wieder in das Haus hinein („chasing"). Auf diese Weise wird, wenn man so sagen darf, eine Dominanz des bisher schielenden Auges langsam entwickelt und die Neigung, in die Hemmung zurückzutreten, bekämpft.

Wenn die Parallelität nicht eingetreten, das Schielauge aber sehtüchtig geworden ist, entwickelt sich leicht eine anomale Korrespondenz. Man beugt ihr durch Okklusion vor, läßt orthoptische Übungen machen und operiert baldmöglichst.

Typus II (alternierend-anormales Schielen). Vergegenwärtigt man sich das Binocularsehen des Schielenden vom Typus II, so erkennt man, daß es eine in ihrer Art vollkommene, dem Binocularsehen des Normalen in mancher Hinsicht überlegene Sehweise darstellt. Der anomal Schielende besitzt 2 ausgezeichnete Stellen optimaler Sehschärfe im binocularen Sehfelde (Tschermak). Wenn wir daran gehen, die anomale Sehweise in die normale überzuführen, dann berauben wir den Patienten also um gewisse Vorteile. Wir können das nur damit rechtfertigen, daß die ideale Parallelität anders nicht gewonnen werden kann.

Wie schon vor Jahren dargestellt, findet sich bei der Mehrheit der Fälle des Typus II nur ein geringer Refraktionsfehler. Die Brillenkorrektur hat daher so gut wie keinen Einfluß auf die Augenstellung. Wir müssen operieren unter Anwendung der Orthoptik vor und nach der Operation. Die Mehrzahl der Autoren operiert heute im 5. oder 6. Lebensjahr, also einige Monate vor dem Schulbeginn (so z. B. Hartmann). Tatsächlich erzielt man mit der Operation um so leichter die normale Korrespondenz, je jünger der Patient ist; doch gibt es auch in diesem Alter oft große Schwierigkeiten, die erst nach monatelanger orthoptischer Behandlung weichen. Nur in wenigen Fällen tritt die

normale Korrespondenz, nach der Operation gleichsam automatisch ein. Ganz im Gegenteil ist das Festhalten an der anomalen Korrespondenz das wichtigste Hindernis für das Aufrechtbleiben der Parallelität. Der Patient strebt wegen der sensorischen Störungen, welche ihm die weiterbestehende anomale Korrespondenz vermittelt, die alte Schielstellung wieder an. So stellen diese Fälle heute das Kernproblem der Orthoptik dar. Wie sie der Parallelität zugeführt werden sollen, ist eine jeden Augenarzt bedrängende Frage. Ich glaube dieser mit folgenden Überlegungen näherzukommen.

Wenn das Binocularsehen des Normalen zwischen der Neigung zur monocularen Dominanz einerseits und der Neigung zum Horror fusionis, bei Gleichwertigkeit der Foveae, andererseits variiert — wobei die zahlreichen Übergangsfälle mit mittlerer Wettstreitfrequenz und Gleichwertigkeit der beiden Augen, ohne Horror fusionis, gewiss die Mehrzahl bilden —, so müßte es bei unseren extremen Schieltypen in Analogie möglich sein, ihr Binocularsehen in Richtung auf die normalen Übergangsfälle zu beeinflussen. Bei Typus I gelingt dies offensichtlich; wir beseitigen die Amblyopie und erreichen, daß sich die Fovea des bisherigen Schielauges am binocularen Sehakt beteiligt. Wenn jedoch bei Typus II wirklich der Horror fusionis — also die Neigung der Schielfovea, sich von der anderen Seite her nicht hemmen zu lassen, sondern unentwegt gleichzeitig mit ihr zu perzipieren — das treibende Moment für die anomale Schweise ist, dann müßte man die Schielfovea von dieser Neigung abbringen. Dies aber könnte nur durch langdauernden Abschluß der Schielfovea vom binocularen Sehakt geschehen. Man müßte das *schielende Auge* durch Wochen oder gar Monate *verbinden*, man müßte es sozusagen amblyop machen und auf diese Weise die Vorherrschaft der anderen Fovea erzwingen.

Tatsächlich gelingt es bei Kindern mit dem Schieltypus II, die anomale Korrespondenz allein durch Okklusion des schielenden, nicht führenden Auges zum Verschwinden zu bringen. Bei den ersten Fällen, die ich 1949 dermaßen behandelte, war nach 4 Wochen ohne weitere orthoptische Übung eine normale Sehrichtungsgemeinschaft eingetreten und mit dem Haploskop nachweisbar. Der Schielwinkel der Fälle blieb freilich unverändert und die Notwendigkeit, früher oder später zu operieren, blieb bestehen; die Überlegung jedoch, daß der Horror fusionis das primäre, wahrscheinlich anlagemäßig bedingte Moment für die Ausbildung der anomalen Sehweise ist, dürfte damit als richtig erwiesen sein.

Die ersten Erfolge haben sich in den darauffolgenden Jahren nicht in jedem Falle eingestellt. Bei manchen Fällen hatte die Okklusion, auch wenn der Verband durch viele Monate vor dem gleichen Auge getragen wurde, keinen Effekt. Andererseits zeigte sich, was nicht zu erwarten war, daß der Visus des verbundenen Auges auch nach Monaten immer gleich gut blieb; es ist bisher niemals zu einer Amblyopie gekommen.

Man kann daraus schließen: Während der Schielaugenvisus beim Typus I durch innere Hemmung verlorengeht und das Schielauge amblyop

wird, behält das Schielauge bei Typus II sein gutes Sehvermögen auch unter der Okklusion bei; dies ein weiterer Beweis für die Annahme, daß die Neigung der Schielaugenfovea, sich von der anderen Seite her nicht hemmen zu lassen, bei solchen Fällen äußerst gefestigt ist und die entscheidende Rolle für die Ausbildung der anomalen Korrespondenz spielt.

Ganz besonders hat sich die Methode, das Schielauge auf längere Zeit zu verbinden, nach Operationen bewährt. Es kommt immer wieder vor, daß das Schielauge nach anfänglicher Parallelität 1 oder 2 Wochen nach der Operation wieder konvergent, unter Umständen auch divergent wird, sobald die Augen offengelassen werden. Dies geschieht entweder, weil der Anomaliewinkel aufrechterhalten bleibt, weil der Patient doppelt sieht und das Doppeltsehen durch Rückkehr in die alte Schielstellung zu vermeiden sucht, oder weil sich der Horror fusionis nun störender bemerkbar macht, als wenn die Augenachsen auseinanderweichen und die beiden Foveae ganz verschiedene Bilder erhalten (s. z. B. Tabor).

Solche Momente fallen weg, wenn das Auge nach der Operation eine Zeitlang, etwa 4—8 Wochen lang, verbunden bleibt. Das Auge hat dann keine Veranlassung, die alte Schielstellung wegen Erhaltenbleibens des Anomaliewinkels wieder aufzusuchen. Der Patient nimmt keine Doppelbilder wahr, es gibt keinen Horror fusionis. Da freilich der Verband nicht zu lange getragen werden kann, muß in diesem Zeitraum alles geschehen, um das normale Binocularsehen zu wecken.

Die Okklusion als therapeutisches Mittel, nicht nur im pleoptischen Sinne, sondern auch zur Bekämpfung der anomalen Korrespondenz, wird in den letzten Jahren immer mehr propagiert [Yoxall, Enos, Hooren (1), Scobee (2), Stephenson]. Ich selbst habe schon vor 12 Jahren Schielende des Typus II einseitig verbunden, weil ich damit hoffte, die von der Außenwelt ständig wirkende Anregung zur Bildung und Vertiefung der anomalen Korrespondenz zu vermindern. Aus Furcht, daß das verbundene Auge amblyop werden könnte, wechselte ich damals den Verband täglich von dem einen auf das andere Auge. Das widerspricht jedoch den oben begründeten Auffassungen und blieb tatsächlich ohne Erfolg. In der Literatur wird die einseitige Okklusion nur unter dem Gesichtspunkt empfohlen, daß sie die beidäugige Abbildung eines Objektes auf anomal korrespondierende Netzhautstellen und die Vertiefung der anomalen Sehweise verhindere; auch wird in solchen Fällen das führende Auge verbunden, nicht das geführte, wie ich es für richtig halte. Daß die Neigung zur Verselbständigung und zur gleichzeitigen Perzeption der beiden Foveae das primäre Moment und die anomale Korrespondenz nur die Folge dieser Neigung sei, ist meines Wissens nirgends ausgesprochen worden und

mag paradox erscheinen. Gerade dieser Gesichtspunkt hat jedoch mein orthoptisches Vorgehen in den letzten Jahren am meisten gefördert. Die Okklusion soll bei der anomalen Korrespondenz ein Auge, insbesondere eine Fovea, zur Führung bringen und der anderen Fovea die Fähigkeit vermitteln, sich von der anderen Seite her hemmen zu lassen. Erst auf dieser Basis kann man die weitere Orthoptik aufbauen.

Sieht man von der Okklusion ab, so genügt es bei vielen Patienten, wenn man sie nach der Operation vor den Synoptophor setzt und ihnen Bilder II. Grades im objektiven Winkel vorsetzt; er beträgt nun 0^0 oder fast 0^0. Wie durch einen Einschnapp-Mechanismus werden die Bilder dann einfach gesehen und fusioniert, und gelegentlich kann der Patient schon in den ersten Tagen stereoskopieren. Dies aber ist nur etwa in 30% solcher Fälle möglich. Die anderen halten, wie erwähnt, ihren Anomaliewinkel fest und sehen die gebotenen Bilder im objektiven Winkel doppelt. Hier können nun die Methoden, wie sie in Lyles Monographie angegeben sind, Bestes leisten. Die weitaus wichtigste und erfolgreichste Methode ist die sog. „Kinetic stimulation" (l. c. S. 60), zu deutsch: Wackelmethode.

Stellt man einem Schielenden mit anomaler Korrespondenz Bilder II. Grades im objektiven Schielwinkel ein, so werden diese bekanntlich doppelt, also nebeneinanderstehend, gesehen. Bringt man nun die Bilder unter gleichbleibender Winkelstellung, (dies ist mit dem Synoptophor leicht möglich) in wackelnde Hin- und Herbewegung, so beginnen die Bilder aufeinander zuzuwandern, bis sie fast, oft sogar völlig, zur Vereinigung kommen. Wird in diesem Augenblick das Wackeln unterbrochen, so wandern die Bilder wieder auseinander. Man kann dieses Phänomen nur so erklären, daß die Lokalzeichen der Foveae während des „Wackelns" in Richtung auf die normale Korrespondenz verändert werden, daß also eine normale Korrespondenz für Augenblicke wirklich eintritt. Dabei ist es freilich nicht so sehr zu einer „Normalisierung" der Lokalzeichen der Fovea gekommen, als zu einer „Normalisierung" der Lokalzeichen der Peripherie; denn diese sind es, welche durch den Reiz der bewegten Objekte besonders getroffen werden und von welchen die Tendenz zur Normalisierung der Sehrichtungen ausgeht [s. Burian (1)]. Die Bilder zerfallen daher auch, sobald sie nicht mehr bewegt werden und damit nur mehr die Foveagegend reizen. Das Prinzip der Methode ist der *periphere Bewegungsreiz unter Vermeidung der bifovealen Reizung*, es läßt sich in allen anderen von K. Lyle angegebenen Methoden wiederfinden; ganz gleich, ob der Patient, wie in dem hier dargestellten Versuch, die Augen stillhält und der Orthoptist die Objekte bewegt oder ob der Patient selbst Augenbewegungen ausführt (l. c. p. 61ff.).

Was man aber an Einzelheiten bei Ausführung dieser Methoden bemerkt, spricht ganz in dem Sinne, daß der Horror fusionis eine der ersten und ursächlichen Momente für die Schielentstehung in solchen Fällen ist.

Die erste Schwierigkeit, welche sich bei der „Wackelmethode" einstellt, ist immer wieder die, daß die Fusion nur für Augenblicke gehalten werden kann. Dann tritt, wie man aus den Angaben der Patienten erkennt, der Horror fusionis ein. Ähnlich, wie dies bei den Wettstreitstudien am Normalen beschrieben wurde (s. S. 520), werden die Bilder gleichzeitig knapp nebeneinander gesehen und wandern, wegen rückläufiger Änderung der Lokalzeichen, in entgegengesetzter Richtung ab. Soll die Fusion, nachdem die „Wackelmethode" zur Parallelisierung der Sehrichtungen geführt hat, gefestigt werden, dann müssen wir erst die Grundlagen dieser Art Fusion schaffen. Das aber ist die wechselseitige, langphasige (z. B. 1 sec) Hemmung der Fovea oder die dauernde einseitige Hemmung einer Fovea Letzteres wird durch die Okklusion erzielt, ersteres ist mit dem „Flashing" möglich (s. K. Lyle). Die Foveae werden mit dieser Methode in die wechselseitige Perzeption, in das Ineinandergreifen von Hemmung und Dominanz gleichsam eingeführt, sie verlieren ihre Neigung zur gleichzeitigen Perzeption, welche den Horror fusionis eigentlich ausmacht.

Die zweite Schwierigkeit, welche bei Fällen vom echten Typus II besonders häufig ist, besteht in der Neigung, den alten Schielwinkel wieder einzunehmen. Gewiß wird dies durch den Dauerverband und durch die Synoptophorbehandlung verhindert. Oft aber läßt sich diese Neigung, auch wenn Parallelität und normales Binocularsehen schon durch Wochen, ja Monate erzielt zu sein scheinen, nicht bannen. Fälle, welche sich am Synoptophor wie Normale verhalten, welche eine normale Fusion hatten und normale Konvergenzbewegungen bei freiem Blick auf den vorgehaltenen Finger ausführen konnten, zeigen später eine Schielstellung von 5—10°. Wir erkennen, daß, genau so wie ich das bei Normalen gezeigt habe, auch der Schielende seine Augen immer wieder wechselnd gebraucht. Er hat vor einigen Wochen die normale Korrespondenz erlernt, verhält sich auch heute am Synoptophor, wie er es gelernt hat, er fällt trotzdem im freien Sehen in die anomale Korrespondenz zurück. Es kommt also bei vielen operierten Fällen zu einem Nebeneinanderbestehen von anomaler und normaler Korrespondenz, einem sensorischen Verhalten, wie es z. B. bei extremer Exophorie fast als Regel gelten kann. Die gestörte sensomotorische Relation (Piper) kann eben durch alle Operationen und Übungen nicht mehr voll in Ordnung gebracht werden.

Ein drittes sei hier erwogen. Bekanntlich findet sich gerade bei Typus II eine geänderte Verteilung von dominierenden und gehemmten

Netzhautpartien im binocularen Felde. Während beim Normalen jeweils die eine Fovea dominant und die andere gehemmt ist, hat sich hier eine Wettstreitbeziehung zwischen der Fovea und dem durch Schiel- und Anomaliewinkel bild- und sehrichtungsgleichen Netzhautpartner entwickelt. Aufgabe des Orthoptisten ist es somit nicht nur, die Sehrichtungen zu normalisieren, sondern gerade auch die alten Wettstreitbeziehungen zu sprengen. Es geschieht dies, wie gesagt, durch den Dauerverband, es geschieht durch das „Flashing". Gerade letzteres wirkt jedoch fast nur auf die Fovea ein, ohne daß jene peripheren Partien genügend in Anspruch genommen wären, welche vor der Schieloperation mit der Fovea der Gegenseite bildgleich und daher dauernd gehemmt waren. Nun sollen dieselben ein neues Wettstreitverhältnis mit ganz anderen peripheren Partien der Gegenseite eingehen. Man muß deshalb, sobald einmal die „normale Fusion" eingetreten ist, Bilder mit größerer Flächenausdehnung verwenden, so daß ein großer Abschnitt des binocularen Feldes zur gleichen Zeit in Anspruch genommen wird.

Operatives Vorgehen.

Die zahlreichen Vorschläge, welche bis heute immer wieder neu zur Verbesserung der Schieloperationen gemacht werden, deuten allein auf die Schwierigkeiten hin. Wir können eben nur die Muskelansätze verändern, die Muskeln verlängern oder verkürzen, wir haben wenig Einfluß auf ihre Innervation, deren letzte Impulse sensorischer Herkunft sind. Deshalb ist ja die unblutige Schielbehandlung bei Operierten so nötig.

Die jüngere Literatur, welche zum Problem der Schieloperationen beigetragen hat, ist unten angeführt. Man hat sich besonders der Höhenfehler bei Horizontalschielen angenommen, wobei trotz vieler anderer Vorschläge die Myektomie des M. obl. inf. an seinem orbitalen Ursprung auch heute als Methode der Wahl gelten kann (Meesmann). Weitgehend dürfte sich auch das Prinzip durchgesetzt haben, daß man die Parallelstellung in einer Sitzung und nicht stufenweise anstrebt (Brown, Oaks, Scobee, Fink, Melbran, Anderson, Dunnington, Guibor, Spaeth, Shephard, Magnus). Wir gingen in den letzten Jahren folgendermaßen vor:

1. Das Operationsalter wird durch die Notwendigkeit des Einzelfalles bestimmt; d.h., es wird nach dem 5. Lebensjahr jederzeit operiert, wenn man orthoptisch nicht mehr weiterkommt.
2. Oberflächliche Infiltrationsanästhesie.
3. Die Operation wird in *einer Sitzung* ausgeführt.
4. Bei Schielwinkeln über 20° wird an *beiden Augen operiert*. Selbst ein hochgradig amblyopes Schielauge muß nach der Operation konvergieren können.

Deshalb wird die beiderseitige Rücklagerung der Mm. r. medialis von vielen Autoren bevorzugt. Die Methode hat den Nachteil, daß man den Winkel nicht mehr korrigieren kann, wenn die Muskelenden einmal durch Naht fixiert sind.

5. Bei den Fällen des Typus II werden folgende Operationen vorgenommen. Rücklagerung des M. r. medialis am führenden Auge um 5—7 mm; Kontrolle. Tenotomie und Vorlagerung des M. r. lateralis des Schielauges; Kontrolle. Anschlingen und Tenotomie des M. r. medialis des Schielauges, doppelte Durchführung der Sicherungsnaht durch den Muskelansatz und Anziehen dieser Naht bis zur leichten Überkorrektur; Kontrolle. Bei Strab. divergens wird vice versa vorgegangen, nur daß die Überkorrektur beträchtlich stärker sein muß. Die von Meller und Böck angegebenen Haltenähte tun hier sehr gute Dienste.

6. Höhenfehler werden nur operiert, wenn eine echte Überfunktion (meistens des M. obl. inferior) oder Unterfunktion besteht. Bei dissoziierter Vertikalablenkung (Bielschowsky), kombiniert mit Str. convergens, wird an den Vertikalmotoren nicht operiert. Die Operation an den Vertikalmotoren wird zuerst vorgenommen, erst Wochen oder Monate später die an den Horizontalmotoren. Die Methode der Wahl ist die Myektomie des M. obl. inferior am orbitalen Ansatz. Reicht sie nicht aus, so wird in einer späteren Sitzung die Rücklagerung des M. r. inferior am anderen Auge gemacht. Bei Kindern genügt nicht selten die Beseitigung des Höhenfehlers, um die Augen unter Brillenkorrektur und Orthoptik zur Parallelität zu bringen, wenn der horizontale Schielwinkel nicht 15° überschreitet.

Schema der Schielbehandlung.

In großen Zügen ist das Verfahren bei allen Schielenden folgendes: Genaue Refraktionsprüfung und Visusbestimmung, Untersuchung des Schielwinkels in den Hauptblickrichtungen, Untersuchung der sensorischen Verhältnisse am Synoptophor. Nun hat der Schielende die unter Atropin bestimmte Vollkorrektur zunächst 4—6 Wochen zu tragen (eventuell gleichzeitig Amblyopiebehandlung). In allen Fällen mit geringem Refraktionsfehler und großem Schielwinkel, und das sind meist die Fälle vom Typus II, führt die Brillenkorrektur so gut wie keine Änderung herbei. Bei anomaler Korrespondenz wird das Schielauge, also jenes, welches trotz gleich guter Sehschärfe vorwiegend das abgelenkte ist, verbunden. In Abständen von 2 Wochen wird die Synoptophoruntersuchung wiederholt, die normale Korrespondenz eventuell durch die Wackelmethode angeregt. Ändert sich im sensorischen Verhalten nichts, so wird möglichst bald operiert. Lernt das Kind jedoch die Bilder II. Grades zu fusionieren, so kann man diese Fähig-

keit unter weiterer Okklusion festigen und mit der Operation noch warten. Ohne diese kommt man freilich selten aus. Nach der Operation Fortsetzung der orthoptischen Behandlung durch 6—12 Monate.

Behandlungserfolge.

Nach diesen Gesichtspunkten sind in der Augenabteilung des Allgemeinen öffentlichen Krankenhauses Wiener-Neustadt in den Jahren 1951 und 1952, 50 Patienten im Alter von 5—25 Jahren operiert und behandelt worden.

Die Tabelle 1 gibt über die Erfolge Auskunft, welche 1 Jahr nach jeweils einer einzigen Operation mit vorhergegangener und später noch fortgesetzter orthoptischer Behandlung erzielt worden sind. Zwei Drittel dieser Patienten stammt aus der weiteren Umgebung der Stadt, konnte also nur für kurze Zeit an regelmäßigen orthoptischen Übungen teilnehmen. Das Binocularsehen der Fälle mit Typus I (hochgradige Schielamblyopie) ist mit „negativ" bewertet. Unter den 50 Patienten waren 32 mit Str. convergens und 11 mit Str. divergens; 7 weitere Fälle mit Str. convergens, bei welchen zunächst an den Vertikalmotoren operiert werden mußte, sind in die Tabelle nicht einbezogen. Unter den 32 Fällen mit reinem Str. convergens gehörten 12 dem Typus I an, davon kamen 8 zur Parallelität. Zwei behielten einen Restwinkel von 7^0, 2 einen von 15^0. 20 der Fälle gehörten dem Typus II an; davon wurden 13 zur vollen Parallelität gebracht, bei 7 blieb der Restwinkel unter 7^0. 10 erreichten die volle normale Korrespondenz, 7 eine normale Sehrichtungsgemeinschaft, jedoch mangelhaftes Fusionsvermögen, eine ungenügende Fusionsbreite und fehlende Stereoskopie; nur 3 Fälle behielten den alten Anomaliewinkel bei, sie klagen über Doppeltsehen, doch ist der Schielwinkel unter 7^0 geblieben.

Von den 11 Fällen mit Str. divergens gehörten 6 dem Typus I an. Davon erreichten 5 die volle Parallelität. Fünf Fälle gehörten zum Typus II; davon wurden 4 parallel und erreichten 2 normales Binocularsehen.

Von 7 Fällen (nicht in der Tabelle), bei welchen ausschließlich eine Myektomie des M. obl. inferior gemacht wurde, kamen 3 zur normalen Korrespondenz und Parallelität, der gleichzeitig bestehende Schiefhals verschwand; bei einem wurde die normale Korrespondenz nicht erzielt, bei einem weiteren mußte eine Rücklagerung des M. r. inferior auf der anderen Seite angeschlossen werden, die zur Gleich-Hochstellung führte. Die Patienten sind zur Zeit noch in orthoptischer Behandlung.

Der in dieser Statistik hohe Prozentsatz von erfolgreich behandelten Fällen (ein Restwinkel von über 7^0 kam nur 2mal vor) überschreitet den Durchschnitt der in der Literatur niedergelegten Ergebnisse beträchtlich [s. z. B. Chandler, Dunnington (2), Giger, Hoorens (2), Jaeger, Knapp, Kramer, Martin-Doyle, Stanworth]. Dennoch sind

auch uns Fälle geblieben, die allen Bemühungen trotzten. Obwohl es fast immer gelang, den Restwinkel auf kosmetisch kaum störende Werte zu beschränken, nahmen die Patienten die normale Korrespondenz doch nicht an. Selbst bei jenen, wo die Parallelität zustande kam und alle 3 Grade der Fusion am Synoptophon erzielt werden konnte, darf man nur etwa bei der Hälfte von einer echten Wiederkehr des normalen Binocularsehens sprechen. Bei den anderen scheint im freien Sehen die anomale Korrespondenz — eben das Sehen unter dem Prinzip der gleichzeitigen Perzeption beider Foveae mit verschiedenen Lokalzeichen — gelegentlich weiter benützt zu werden (Martin-Doyle, Luz).

Zieht man somit in Betracht, wie selten das Schielauge den Visus des führenden Auges wirklich erreicht, wie das Schielen bei Tragen einer starken Hyperopenbrille auch nach vielen Jahren oft sichtbar bleibt, wenn der Patient die Gläser abnimmt; dann darf man wohl sagen, daß eine *wirkliche* und *volle Normalisierung* des binocularen Sehaktes auch bei sorgfältigster orthoptischer Behandlung nur *selten* erfolgt. In den allermeisten Fällen müssen wir zufrieden sein, wenn die Augen nach der Behandlung parallel stehen. Das früher schielende Auge bleibt vom binocularen Sehakt weitgehend ausgeschlossen; die Fovea des führenden Auges dominiert im zentralen Abschnitt des binocularen Gesichtsfeldes. Ähnliches gilt vom Typus II; selbst wenn völlige Parallelstellung erzielt ist und wenn am Synoptophor normal fusioniert werden kann, im freien Sehen herrscht doch sehr oft die anomale Korrespondenz, wenn auch im kleinsten Winkel, weiter. So gewiß also die Schielbehandlung das Ziel hat, den Patienten zum normalen Binocularsehen zu führen, so ist dies im wahren Sinne nur selten möglich. Die Behandlung ist, wenn wir den Tatsachen ins Auge blicken, nach wie vor eine kosmetische. Nur an dem kosmetischen Erfolg sind die Patienten und ihre Angehörigen letzten Endes interessiert und nur mit Aussicht auf

Tabelle 1. *Behandlungserfolg bei den 1951 und 1952 in der Augenabteilung des Allgemeinen Krankenhauses Wiener-Neustadt operierten Patienten.* Beobachtungsdauer 12—20 Monate.

	Binocularsehen			Schielwinkel			Summe
	n. C.	b. C.	neg.	0°	<7°	>7°	
+ I			12	8	2	2	12
+ II	10	7	3	13	7		20
— I			6	5	1		6
— II	2	2	1	4	1		5
						Summe	43

Zeichenerklärung: + I Str. convergens Typus I; + II Str. convergens Typus II; — I Str. divergens Typus I; — II Str. divergens Typus II; n. C. normale Korrespondenz; b. C. normale Korrespondenz, jedoch fehlende Stereopsis; neg. anomale Korrespondenz bzw. nur monoculares Sehen.

diesen können wir sie zu den Opfern an Zeit und Mühe veranlassen, die oft genug erst nach Jahren Erfolg bringen. Erinnern wir uns, daß es ein „normales Binocularsehen" schon beim „Normalen" — nach einem strengen und für jedes Individuum verbindlichen Schema — nicht gibt, so müssen wir zufrieden sein, wenn wir dem Schielenden die normale Korrespondenz soweit vermitteln können, daß sie die Parallelstellung der Augen sichert.

Zusammenfassung.

1. Rückblickend auf die Literatur der letzten Jahre werden zunächst die Grundlagen aufgesucht, auf welchen die moderne orthoptische Schielbehandlung ruhen kann. Trotz sehr wesentlicher theoretischer Arbeiten (Keiner, Piper, Schubert-Vukovich) darf an den Grundsätzen der Nativitätstheorie festgehalten werden; nur darf man nicht mehr eine Punkt-für Punkt-Korrespondenz annehmen. Die Korrespondenz der Netzhäute ist eine oscillierende. Über die dadurch bewirkten Unsicherheiten im Wahrnehmungsvorgang des Einfachsehens hilft der binoculare Wettstreit hinweg, welcher bei den meisten Individuen weder die ganze Netzhaut, noch Einzelelemente, sondern Elementengruppen, wie z. B. die Panumschen Areale, zu betreffen scheint.

2. Hinsichtlich der Ätiologie des Schielens sollte weder motorischen noch sensorischen Momenten einseitig der Vorzug gegeben werden. Ein wichtiges Moment für die Entwicklung der normalen Optomotorik scheint die individuelle Ausbildung der Wettstreitphänomene zu sein, welche beim Normalen nach 2 verschiedenen Richtungen, einerseits zur monocularen Dominanz, andererseits zum Horror fusionis tendiert. Die individuelle Ausbildung der Wettstreitphänomene erklärt zwanglos die Ausprägung der zwei charakteristischen sensorischen Anomalien beim Schielenden, nämlich die des monocularen Schielens (Typus I) und die des alternierenden Schielens (Typus II).

3. In der unblutigen Schielbehandlung sind 3 Hauptaufgaben gestellt.

a) Die Brillenkorrektur kann für sich allein das Schielen zum Verschwinden bringen, wenn die unter Atropin und Skiaskopie objektiv gefundene Korrektur früh genug ordiniert wird.

b) Die Beseitigung der Amblyopie ist nach Brillenkorrektur vielfach durch die einfache Okklusion möglich. Auf die Vorteile der Methoden Bangerters wird hingewiesen.

c) Die Wiederherstellung des Binocularsehens erfolgt durch die Orthoptik. Sie ist bei Fällen des Typus I nach Anwendung der Methoden unter a und b oft entbehrlich und hat ihre wichtigsten Aufgaben bei den Fällen des Typus II zu erfüllen.

4. Der Typus II (Str. alternans.), welcher bei Schielenden mit geringen Refraktionsfehlern und frühem Schielbeginn fast die Regel ist und in etwa 50% aller Fälle von Str. convergens vorkommt, nimmt eine Sonderstellung ein. Hier ist die Operation fast immer nötig; diese bleibt aber ohne Erfolg, wenn es nicht gelingt, die anomale Korrespondenz vor und nach der Operation günstig zu beeinflussen, Auf Grund der Studien des Wettstreites des Normalen und bei anomaler Korrespondenz darf angenommen werden, daß in solchen Fällen die Bekämpfung des Horror fusionis im Vordergrund stehen muß. Man kann die anomale Korrespondenz allein dadurch beseitigen, daß man ein Auge, und zwar immer dasselbe, durch lange Zeit, unter Umständen durch Monate, verbindet. Im Gegensatz zur Amblyopie soll man beim alternierend Schielenden das von vornherein führende Auge in seiner Führung unterstützen und daher das zum Schielen neigende Auge verbinden.

5. Die Verbandbehandlung ist eine der wichtigsten Maßnahmen zur Behandlung der anomalen Korrespondenz vor und nach der Operation. Im weiteren wird auf die „Wackelmethode" von Lyle hingewiesen („Kinetic biretinal stimulation"), mit welcher die haploskopische Behandlung der Fälle mit anomaler Korrespondenz vor und nach der Operation eingeleitet werden muß. Ohne die Unterstützung der einseitigen Okklusion ist die „Wackelmethode" nicht sehr wirksam.

6. Die *Parallelstellung* wird in *einer operativen Sitzung angestrebt.*

7. Höhenfehler bei Konvergenzschielen sollen möglichst vor der endgültigen Operation an den Horizontalmotoren beseitigt werden. Dies kommt nur in Betracht, wenn eine Unter- oder Überfunktion eines Vertikalmotores vorliegt, nicht aber bei dissoziierter Vertikalablenkung.

8. Ein Überblick über die operativen Fälle der Jahre 1951 und 1952 ergibt einen Prozentsatz an Heilungen bzw. Besserungen bei anomaler Korrespondenz (Erfolg nach Behandlung [insgesamt]: Parallelstellung 70%, Winkel $< 7^0$ 95%, bei Typus II: normale Korrespondenz 48%, weitgehend normale Sehrichtungsgemeinschft, aber ohne Stereopsis 84%, Bestehenbleiben der anomalen Korrespondenz 16%), wie sie in der Weltliteratur nur selten erreicht worden sind. Dies wird vor allem auf die Hilfe zurückgeführt, welche die einseitige Okklusion in den letzten Jahren bietet.

Literatur.

Des Verständnisses halber sind jüngere Arbeiten mit ihrem Titel angeführt.

Adler, F. H. u. Mitarb.: (1) Correlations between sensory and motor disturbances in convergent squint. Arch. of Ophthalm. **38**. 249 (1947). Ref. Zbl. Ophthalm. **50**, 137. — (2) Some unsolved problems in squint. Amer. J. Ophthalm. **31**, 1313 (1948). Ref. Zbl. Ophthalm. **50**, 438. — Anderson, J. R.: Sidelights on the inferior oblique muscle. Brit. J. Ophthalm. **32**, 653 (1948). — Bangerter:

(1) Annales d'Ocul. **180**, 117 (1947). — (1) Amblyopiebehandlung (Bibl. ophthalmologica. Fasc. 37). Basel: S. Karges 1953. — Barany, E. u. Mitarb.: (1) Phasic inhibition of the light reflex of the pupil during retinal rivalry. J. of Neurophysiol. **11**, 25 (1948). Ref. Zbl. Ophthalm. **50**, 438. — (2) Experiments aiming at the treatment of squint amblyopia with medicaments. Acta ophthalm. (Københ.) **27**, 138 (1949). — Bard, J.: Z. Augenheilk. **90**, 281 (1936). — Bielschowsky: (1) Graefes Arch. **46**, 143 (1898). — (2) Graefes Arch. **50**, 406 (1900). — (3) Zbl. Ophthalm. **27**, 97, 284 (1922). — Braun-Vallon, S.: Le traitment non opératoire du strabisme concomitant. Annales d'Ocul. **180**, 391 (1947). Ref. Zbl. Ophthalm. **50**, 42. — Brown, H. W.: Diagnostic criteria in surgical management of lateral deviations. Amer. J. Ophthalm. **31**, 1315 (1948). — Burian, H. M.: (1) The place of peripheral fusion in orthoptics. Amer. J. Ophthalm. **30**, 1005 (1947). Ref. Zbl. Ophthalm. **52**, 71. — (2) The principles of surgery on the extraocular muscles. Amer. J. Ophthalm. **33**, 380, 577 (1950). — (3) Strabismus. Review of the literature. Arch. of Ophthalm. **44**, 146 (1950). — (4) Strabismus. Review of the literature. Arch. of Ophthalm. **46**, 73 (1951). — (5) Scope and limitation of orthoptics in nonsurgical treatment of ocular deviations. Arch. of Ophthalm. **45**, 377 (1951). — (6) Strabismus. Review of the literature. Arch. of Ophthalm. **48**, 90 (1952). — Burseaux, M.: Javal et le nouvel essor du traitement orthoptique du strabisme. Annales d'Ocul. **182**, 128 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **52**, 254. — Casari, G.: Reperto nello strabismo dinamico. Giorn. ital. Oftalm. **2**, 400 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **53**, 357 (1950). — Chandler, P. A.: Practical considerations concerning choice of operation in convergent squint. Amer. J. Ophthalm. **34**, 375 (1951). Ref. Zbl. Ophthalm. **55**, 421. — Colson: Verhoeffs Theory. Amer. J. Ophthalm. **35**, 807. Ref. Zbl. Ophthalm. **56**, 95. — Comberg, W.: Verhältnisse bei der Entstehung des Schielens. Graefes Arch. **149**, 562 (1949). Costenbader, F. u. Mitarb.: Vision in strabismus. A preliminary report. Arch. of Ophthalm. **40**, 438 (1948). Ref. Zbl. Ophthalm. **51**, 393. — David, F.: Über ein gezieltes Training der Macula in der Amblyopiebehandlung (Pleoptik). Ophthalmologica (Basel) **123**, 149. — Diaz-Caneja, E.: Segunda contribucion al estudio de la alternancia binocular. Arch. Soc. Oftalm. hisp.-amer. **9**, 475 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **54**, 239 (1950). — Dobson, M.: Diskussionsbemerkung zu D. E. Yoxall, Treatment of abnormal retinal correspondence. Trans. Ophthalm. Soc. U. Kingd. **69**, 559 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **54**, 364 (1950). — Dubois-Poulsen, A. u. Mitarb.: Etude graphique de la fatigue accomodative. Annales d'Ocul. **180**, 206 (1947). Ref. Zbl. Ophthalm. **50**, 42 (1950). — Dunnington, J. H.: (1) Some factors in the surgical treatment of vertical deviations. Amer. J. Ophthalm. **31**, 1404 (1948). Ref. Zbl. Ophthalm. **51**, 393. — (2) Factors influencing the postoperative results in concomitant convergent strabismus. Arch. of Ophthalm. **44**, 813 1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **55**, 334. — Engelking: Klin. Mbl. Augenheilk. **77**, 313 (1926). — Enos, M. V.: Anomalous correspondence. Amer. J. Ophthalm. **33**, 1907 (1950). — Fink, W. H.: (1) The Ligament of Lockwood in relation to surgery of the inferior oblique and inferior rectus muscles. Arch. of Ophthalm. **39**, 371 u. Disk. 381/382 (1948). Ref. Zbl. Ophthalm. **50**, 438 (1949). — (2) Surgical anatomy of the superior oblique muscle. Arch. of Ophthalm. **43**, 942 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **55**, 220 (1951). — Forbes-Tait, E.: Fusional vergence. Amer. J. Ophthalm. **32**, 1223 (1949). — Ref Zbl. Ophthalm. **53**, 201. — Francheschetti, A. u. Mitarb.: Indications et résultats de la Myectomie du petit oblique. Ophthalmologica (Basel) **120**, 93 (1950). — Giger, H.: Erfahrungen mit Orthoptic-Training. Ophthalmologica (Basel) **117**, 325 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **52**, 254 (1950). — Guibor, G. P.: Synkinetic overaction of the inferior oblique muscle. Amer. J. Ophthalm. **32**, 221 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **51**, 99. — Hallden, U.: Fusion phenomena in anomalous Correspondence. Monographie.

Upsala 1952. — Hamburger, F. A.: (1) Graefes Arch. **144**, 718 (1942). — (2) Graefes Arch. **145**, 112 (1942). — (3) Graefes Arch. **146**, 480 (1943). — (4) Klin. Mbl. Augenheilk. **109** (1943). — (5) Graefes Arch. **150**, 157 (1950). — (6) Klin. Mbl. Augenheilk. **115**, 289 (1949). — (7) Graefes Arch. **153**, 57 (1952). — Harms: Graefes Arch. **138**, 149 (1938). — Hartmann: A quel age convenientil d'opérer les strabiques. Annales d'Ocul. **183**, 882 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **55**, 365 (1951). — Henderson, J. W.: The anatomic basis for certain reflex and automatic eye movements. Amer. J. Ophthalm. **32**, 232. Ref. Zbl. Ophthalm. **53**, 357 (1950). — Hoorens: (1) Un cas de strabisme guéri par un traitment operatoire, combiné des exercises orthoptiques et au port des prismes. Bull. Soc. belge Ophthalm. **98**, 312 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **54**, 365 (1950). — (2) Traitment orthoptique du strabisme. Arch. d'Ophthalm. **9**, 738 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **55**, 54. — Huber, A.: Über die orthoptische Schulung des schielenden Kindes. Praxis (Bern) **1950**, 637. Ref. Zbl. Ophthalm. **55**, 121. — Hughes, W. L.: Discussion of Dr. Scobees paper. Amer. J. Ophthalm. **32**, 1380 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **55**, 54. — Irvine, S. R.: Amblyopia ex anopsia: observations on retinal inhibition, scotoma, projection, discrimination of light differences and visual acuity. Arch. of Ophthalm. **43**, 960 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **55**, 220. — Jaeger, E.: Indikationen und Gegenindikationen zur Schieloperation. Klin. Mbl. Augenheilk. **115**, 43 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **53**, 234. — Jaensch, P. A.: Fusionsstörungen. Horror fusionis und Konvergenzspasmen. Klin. Mbl. Augenheilk. **111**, 142 (1947). — Jampolsky, A.: Retinal correspondence in patients with small degree strabismus. Arch. of Ophthalm. **45**, 18 (1951). Ref. Zbl. Ophthalm. **55**, 363. — Keiner, G. B. F.: New view points on the origin of Squint. The Hague, Martinus Nijhoff 1951. — Knapp, P.: Zur Frage der dosierten Tenotomie bei Strabismus convergens. Ophthalmologica (Basel) **113**, 182 (1947). — Kramer, M. E.: The orthoptic treatment of the vertical motor anomalies. Amer. J. Ophthalm. **301**, 1113 u. Disk. 1124 (1947). Ref. Zbl. Ophthalm. **51**, 393. — Kuroda, G. (1) Arch. scol. med. univ. Imp. Jap. Kioto **1**, 473 (1917). — (2) Psychol. Forsch. **6**, 282 (1925). — Lancaster, J. E. u. Mitarb.: The learning process in orthoptics. Amer. J. Ophthalm. **32**, 1577 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **53**, 357. — Lazich, B. M.: Amblyopia ex anopsia. A new concept of its mechanism and treatment. Arch. of Ophthalm. **39**, 183 (1948). Ref. Zbl. Ophthalm. **51**, 29. — Luz, Barbosada: Die visuelle Umschulung der Schielenden. Rev. brasil. Oftalm. **8**, 41 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **53**, 234 (1950). — Lyle, K. u. Mitarb.: Practical orthoptics in the treatment of Squint. London: H. K. Lewis. 1. Aufl. 1937; 2. Aufl. 1949. — Magnus, J. A.: Clinical cases. Trans. ophthalm. Soc. U. Kingd. **68**, 545 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **55**, 124. — Martin-Doyle, C.: Cosmetic cure of alternating squint. Amer. J. Ophthalm. **33**, 1290 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **54**, 364. — Meesmann, A.: Weitere Beiträge zur operativen Behandlung des nichtparetischen Höhenschielens. Graefes Arch. **149**, 503 (1949). — Meller, J., u. J. Böck: Augenärztliche Eingriffe. Wien: Springer 1949. — Meyers, M. P.: Position of eyes under general Anesthesia. Amer. J. Ophthalm. **34**, 1749 (1951). — Müller, P.: Über das Sehen der Amblyopen. Ophthalmologica (Basel) **121**, 143 (1951). — Oaks, L.: (1) Divergence insufficiency as a practical problem. Arch. of Ophthalm. **41**, 562 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **52**, 174. — (2) Squint amblyopia: its nature, diagnosis, and effective treatment. Amer. J. Ophthalm. **33**. 1103 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **54**, 264 (1951). — Ohm, J.: (1) Die Mikroneurologie des Auges. Stuttgart: Ferdinand Enke 1943. — (2) Über einseitige bzw. nichtassoziierte Innervationen der Augenmuskeln. Graefes Arch. **149**, 364 (1949). — Owens, W. C.: Analysis of ocular motor anomalies. Amer. J. Opthalm. **31**, 1297 (1948). Ref. Zbl. Ophthalm. **50**, 438. — Piper, H. F.: (1) Die Schielkrankheit. Graefes Arch. **148**, 555 (1948). — (2) Über den Mechanismus des Höhenschielens. Klin. Mbl. Augenheilk. **114**, 174

(1949). — (3) Untersuchungen zum Aniseikonieproblem. Ber. dtsch. ophthalm. Ges. **1951**, 75. — (4) Über die sensorische und motorische Funktion des Auges. Graefes Arch. **132**, 425 (1951). — Posner, A.: Menagement of convergent strabismus. Eye, Ear, Nose a. Throat **29**, 35 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **55**, 220. — Pugh, M.: Brightness perception and binocular adaptation. Brit. J. Ophthalm. **35**, 134 (1951). — Remky, Hans: (1) Über den Umbau des sensorischen Apparates bei Schielenden. Graefes Arch. **148**, 725 (1948). — (2) Physiologische Hemmungserscheinungen im normalen und gestörten binocularen Schakt. Klin. Mbl. Augenheilk. **114**, 272 (1949). — (3) Die gegensinnige Induktion der Doppelnetzhaut als Grundlage des beidäugigen Sehaktes. Graefes Arch. **150**, 120 (1950). — Sachs, M.: Graefes Arch. **43**, 597 (1897); **48**, 443 (1899). — Sattler, C. H.: Die Schielbehandlung unter Berücksichtigung der Funktion. Klin. Mbl. Augenheilk. **118**, 22 (1951). Schlodtmann: Graefes Arch. **51**, 256 (1900). — Schubert, G.: (1) Erg. Physiol. **45**, 433, 438 (1944). — (2) Die Leistungen der Augenmuskeln und ihre Steuerung. Wien. klin. Wschr. **1951**, 632. — (3) Die Abhängigkeit der binocularen Fusion von zentralen Impulsfrequenzen. Wien. Z. Nervenheilk. **4**, 61 (1951). — Scobee, R. G.: (1) Anatomic factors in the etiology of heterophoria. Amer. J. Ophthalm. **31**, 781 (1948). Ref. Zbl. Ophthalm. **50**, 438. — (2) The nonsurgical treatment of heterophoria. Amer. J. Ophthalm. **31**, 781 (1948). Ref. Zbl. Ophthalm. **50**, 438. — Scobee u. Mitarb.: (1) Hyperphoria. A statistical study. Arch. of Ophthalm. **43**, 458 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **55**, 54. — (2) Esotropia. Incidence, etiology and results of therapy. Amer. J. Ophthalm. **34**, 817 (1951). Ref. Zbl. Ophthalm. **56**, 334. — Sheppard, M. D.: Diskussionsbemerkung zu Mary Everist Kramer: The orthoptic treatment of the vertical motor anomalies. Amer. J. Ophthalm. **30**, 1113 (1947). Ref. Zbl. Ophthalm. **51**, 393. — Stanworth, A.: The final results of squint operations, in which restoration of binocular single vision was not expected. Brit. J. Ophtalm. **33**, 477 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **52**, 315. — Stephenson, R. W.: Abnormal retinal correspondence. Trans. Ophthalm. Soc. U. Kingd. **69**, 559 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **54**, 364. — Spaeth, E. B.: The vertical element in the causation of so called horizontal concomitant strabismus. Amer. J. Ophthalm. **31**, 1553 (1948). Ref. Zbl. Ophthalm. **52**, 254. — Strazzi, A.: La corrispondenzia retinea nella strabismo funzionale. Boll. Ocul. **29**, 517 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **56**, 95. — Swan, K. C.: (1) Esotropia following occlusion. Arch. of Ophthalm. **37**, 444 (1947). Ref. Zbl. Ophthalm. **50**, 360. — (2) Some aspects of studying binocular vision. Amer. J. Ophthalm. **31**, 845 (1948). Ref. Zbl. Ophthalm. **51**, 29. — (3) The blindspot syndrome. Arch. of Ophthalm. **40**, 371 (1948). Ref. Zbl. Ophthalm. **51**, 327. — Tabor, G. L.: Intreatable postoperative diplopia. Arch. of Ophthalm. **44**, 517 (1950). — Tschermak-Seysenegg: (1) Graefes Arch. **47**, 508 (1899). — (2) Optischer Raumsinn. In Abh. Bethe-Bergmann: Handbuch der normalen pathologischen Physiologie, Bd. XII. — (3) Einführung in die physiologische Optik. Berlin 1942. — Urrets-Zavaglia jr., A.: Classificatión etiopatogenetica del estrabismo lamado concomitante. Arch. Soc. Oftalm. hisp.-amer. **10**, 485 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **55**, 121. — Verhoeff, F. H.: Arch. of Ophthalm. **13**, 151 (1935); **19**, 663 (1938). — Vukovich, G., u. J. Müller: Heterophorie und Binocularsehen. Graefes Arch. **153**, 83 (1952). — Vukovich, V., u. G. Schubert: Fixationsschwankungen und binoculares Einfachsehen. Graefes Arch. **149**, 706 (1949). — Worth, Cl.: (1) Squint. London 1906. — (2) Trans. Ophthalm. Soc.U. Kingd. **41**, 149 (1921). — Yoxall, D. E.: Treatment of abnormal retinal correspondence. Trans. Ophthalm. Soc. U. Kingd. **69**, 559 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **54**, 364. — Zavaglia: Schéma de classification du strabisme concomitant. Bull. Soc. franc. **63**, 26 Ophtalm. (1950). Ref. Zbl. **56**, 95.

Primarius Dr. F. A. Hamburger, Wiener-Neustadt, Allgem. Krankenhaus.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 538—545 (1953).

Aus dem Institut für Nystagmusforschung in Bottrop
(Leiter: Prof. Dr. med. J. Ohm).

Das Frequenzband des Augenzitterns der Bergleute.

Von

J. Ohm.

Mit 5 Textabbildungen. *Ζεὺς παίζει.*

Über die Vorgänge, die sich beim Menschen in den optischen Neuronen und den ihnen angeschlossenen Neuronen im Dunkeln und bei Belichtung der Netzhaut abspielen, wissen wir wenig. Elektrische Ableitungen am unversehrten Auge (ERG), die schon vor langer Zeit begonnen sind, werden jetzt mehr und mehr vorgenommen und finden auch Eingang in die Klinik (Adrian und Matthews-Cambridge, Karpe-Stockholm, Monnier-Genf, Dodt-Freiburg). Dieses ERG besteht aus einer langsamen mehrphasischen Schwankung. Der früh (1932) verstorbene Physiologe Fröhlich-Bonn und Rostock hat schon 1913 sehr bedeutungsvolle Untersuchungen am Cephalopodenauge angestellt. Hier treten nach Belichtung außer einer großen langsamen Schwankung Oscillationen von kleiner Amplitude und 17—100 Hertz (Hz) auf. Weitere Forschungen am Tierauge verdanken wir besonders Adrian und Matthews, Hartline-Philadelphia und Granit-Stockholm.

Steigen wir in der Sehbahn aufwärts, so begegnen wir dem Elektro-Encephalogramm (EEG), das Berger-Jena über den Hinterhauptslappen des Menschen abgeleitet hat. Es besteht in der Ruhe aus den α-Wellen von 8—12 Hz, bei Sinnesreizen und geistiger Tätigkeit aus den β-Wellen von 30—100 Hz und bei schweren Erkrankungen aus langsamen und unregelmäßigen Schwankungen (δ-Wellen).

Gehen wir von da in der motorischen Sehstrahlung abwärts, so gelangen wir zu den Vestibulariskernen, die eine sehr wichtige Funktion in der Innervation der Augenmuskeln ausüben. Sie erzeugen nicht nur bei gewissen Erregungen des Labyrinthes einen Rucknystagmus, sondern meines Erachtens auch den angeborenen ruckförmigen und pendelförmigen Spontannystagmus und das Augenzittern der Bergleute, das meistens pendelförmig ist. Die Frequenz dieser Nystagmen übersteigt selten 6 Hz. Dazu ist seit 1942 der durch v. Romberg und Ohm entdeckte vestibuläre Wechselstromnystagmus gekommen. Reizt man das äußere Ohr beim Menschen mit Wechselströmen, so entsteht ein synchrones Pendelzittern der Augen in Form von Raddrehung. Die bis jetzt ermittelten Frequenzen liegen zwischen 0,1 und 112 Hz; aber es sind bis jetzt erst wenige Stufen wirklich dargestellt[1].

[1] Vgl. Ohm, 54. Tagg der Dtsch. Ophthalm. Ges. in Heidelberg 1948, 247.

Ableitungen von den Augenmuskelkernen selbst fehlen noch. Aber von den Augenmuskeln sind bei Tieren die sog. Aktionsströme abgeleitet (P. Hoffmann und Köllner-Würzburg). Die letzten schönen Untersuchungen stammen von dem leider schon verstorbenen Pulfrich-Freiburg. Er fand bei Kaninchen in der Ruhe Entladungen von 6—52 Hz. meistens von 10—30 Hz, während der langsamen Phase der perrotatorischen Ny von 20—143 Hz und während der schnellen Phase von 24 bis 166 Hz. Das Augenzittern der Bergleute (Az. d. B.) ist von mir seit 1913 aufgezeichnet. Der Hebelnystagmograph (gerader Hebel und Fadenhebel) registriert die mechanischen Schwankungen des Auges. Es besteht kein Zweifel, daß ihnen elektrische Vorgänge zugrunde liegen. Dabei handelt es sich nicht um die hochfrequenten Aktionsströme der Muskeln, sondern um elektrische Schwingungen, die in den Vestibulariskernen entstehen. Da sie nicht selten sehr regelmäßig sind, habe ich letztere als den *Hauptaugenmuskelsender* bezeichnet. Die Frequenz (F) ist mir von Anfang an als die wichtigste Eigenschaft dieses vielgestaltigen Leidens erschienen, weshalb ich seit ungefähr 40 Jahren keine Mühe gescheut habe, um sie unter den verschiedensten Bedingungen zu ermitteln. Seit 1908 habe ich 2745 Bergleute mit Az. kennengelernt und besitze jetzt von mehr als 1000 Nystagmogramme, meistens nur eines, bisweilen auch sehr viele. Manche konnte ich mehrere Jahrzehnte nystagmographisch verfolgen. Da sich meine Arbeit dem Ende nähert, besteht für mich keine Möglichkeit, sie noch wesentlich zu vermehren.

Ich möchte daher meine zahlreichen Aufsätze auf diesem Gebiet jetzt an einem viel größeren Material ergänzen. Vor kurzem habe ich über die Veränderungen der F zwischen 1914 und 1950 und über den Einfluß von Lebensalter und Dauer der Grubenarbeit kurz berichtet[1]. *Hier soll nun der persönliche Faktor an einem Material von 1000 Fällen erörtert werden.*

Jeder ist nur mit *einer* F, die meistens im Hellen und bei ungefähr gerader Blickrichtung gewonnen wurde, eingesetzt. Um Brüche zu vermeiden, ist nicht die Sekundenfrequenz (Hz), sondern die Minutenfrequenz in geraden Zahlen gewählt. Da die durchgehende Auszählung über eine Minute sehr viel Mühe macht, sind die Kurven in Strecken von 10:10 sec zerlegt und in jeder ist die F in ganzen Zahlen ermittelt, wobei aber nicht selten auch Bruchstücke von $^1/_4$, $^1/_2$ und $^3/_4$ Schwingungen hinzugefügt sind. Die Werte sind dann oft über 20 und 30, bisweilen auch über 60 sec zusammengezählt. Häufig ist aber nur eine Strecke von 10 sec bearbeitet und die F mit 6 multipliziert. Vereinzelt stand auch nur eine Strecke von 2 sec zur Verfügung. Bei den mitgeteilten Werten können also kleine Fehler von 1, 2 oder 3 Schwingungen pro Minute vorkommen, was am Ergebnis nichts Wesentliches ändert.

[1] Ohm: Graefes Arch. **152**, 477 u. **153**, 321.

Auf diese Weise ist Tabelle 1 entstanden. Bei 1000 Bergleuten haben sich Frequenzen zwischen 109 und 558 in 178 Einzelstufen gefunden. Tabelle 1 ist in Tabelle 2 in 4 Gruppen mit subnormalen, niederfrequenten, hochfrequenten und übernormalen Werten zerlegt[1].

Das Az. d. B. ist bis zu einer F von 200 selten pendelförmig, sondern andersartig, über 200 dagegen meistens pendelförmig, wobei aber damit gerechnet ist, daß eine feinere Registrierung, z. B. die Spiegelnystagmographie, die bis jetzt nur bei wenigen Fällen eingesetzt werden konnte, über 200 oft das „sattelförmige" Augenzittern aufdecken wird.

Die Abb. 1—5 sind Beispiele eines regelmäßigen Az. von verschiedener F und Amplitude. Bei Abb. 1 ist der gerade Hebel, bei den übrigen der Fadenhebel angewandt. Abb. 2 zeigt auch bei einer F von 276 eine Delle auf dem Gipfel (sattelförmiges Az.). Die übrigen sind pendelförmig. Abb. 4 und 5 sind besonders regelmäßig und könnten in eine populäre

Tabelle 1. *Die Einzelfrequenzen von 1000 Bergleuten.*

Frequenzstufe	Zahl der Fälle	Frequenzstufe	Zahl der Fälle	Frequenzstufe	Zahl der Fälle	Frequenzstufe	Zahl der Fälle	Frequenzstufe	Zahl der Fälle	Frequenzstufe	Zahl der Fälle
109	1	213	1	254	2	288	30	319	1	363	1
114	1	214	1	255	17	289	1	320	8	364	1
120	2	216	6	256	1	290	5	321	11	366	5
127	1	219	1	258	16	291	10	322	5	367	2
130	1	222	6	259	2	292	6	324	17	369	3
135	2	223	3	260	8	293	3	325	2	370	1
138	3	225	3	261	5	294	30	326	3	372	3
150	5	226	1	262	5	295	4	327	8	374	1
156	2	227	1	263	1	296	5	328	5	375	3
160	2	228	5	264	22	297	6	330	19	378	2
162	1	229	1	265	2	298	1	331	1	380	1
166	1	230	1	266	3	300	47	332	1	381	1
168	1	231	3	267	9	301	5	333	5	384	2
177	1	232	5	268	4	302	1	335	1	387	1
180	5	233	2	270	48	303	8	336	9	390	4
184	1	234	10	272	3	304	5	339	7	394	1
186	3	235	1	273	9	305	1	342	19	395	1
197	2	237	8	274	5	306	31	343	3	396	1
190	1	238	1	275	5	307	7	345	13	398	1
192	2	239	1	276	29	308	2	346	1	400	2
195	1	240	16	277	2	309	11	348	9	402	2
197	1	243	9	278	3	310	6	349	1	405	3
198	1	244	2	279	17	311	1	350	5	407	1
200	3	246	13	280	11	312	26	351	7	420	2
204	2	247	4	281	1	313	2	352	1	423	1
205	2	248	1	282	21	314	1	353	1	440	2
207	2	249	5	283	2	315	7	354	10	480	1
208	1	250	5	284	3	316	5	357	5	558	1
209	1	252	2	285	8	317	1	358	1		
210	7	253	2	286	1	318	24	360	17		

[1] Die „seltenen" Rucke sind in Tabelle 1 nicht aufgeführt, weil sie immer in Verbindung mit Pendelschwingungen vorkommen.

Tabelle 2. *Frequenzabschnitte.*

Frequenz	Frequenz-abschnitte	Zahl der Fälle	%	Beobachtete Stufen
Subnormal = 4,4%	109—120	4	0,4	3
	121—140	7	0,7	4
	141—160	9	0,9	3
	161—180	9	0,9	5
	181—200	15	1,5	9
Niederfrequent = 56,6%	201—220	24	2,4	10
	221—240	68	6,8	17
	241—260	107	10,7	15
	261—280	183	18,3	18
	281—300	184	18,4	18
Hochfrequent = 37,7%	301—320	153	15,3	20
	321—340	94	9,4	14
	341—360	93	9,3	14
	361—380	23	2,3	11
	381—400	14	1,4	9
Übernormal = 1,3%	401—420	8	0,8	4
	421—440	3	0,3	2
	480	1	0,1	1
	558	1	0,1	1

Darstellung des Radiowesens als Beispiele der „Welle" aufgenommen werden. Wenn es möglich wäre, bei dem Fall der Abb. 5 die Registrierung im Zustand des Wachens 16 Std lang durchzuführen, so würde man eine Kurve mit 332160 Schwingungen erhalten, nur ab und zu unterbrochen von einer anderweitigen Augenbewegung und einem Lidschlag. Derartige Kurven haben mich schon 1925 bewogen, den Vergleich des Az. d. B. mit den Radiowellen durchzuführen[1], was Fröhlich in einem Referat als zulässig erklärt hat. Dieser Mann hat einen sehr regelmäßig-pendelförmig auf Welle 346 arbeitenden Hauptaugenmuskelsender.

In Tabelle 1 sind, wie bemerkt, bei 1000 Bergleuten zwischen 109 und 558 178 verschiedene Frequenzen = *Eigenwellen* aufgeführt. In einigen zwanziger Abschnitten kommen fast alle Einzelstufen vor. Wenn man manche Fälle mit mehreren Frequenzen, die bei verschiedenen Bedingungen oder zu verschiedenen Zeiten gefunden sind, einsetzen würde, so könnte man noch manche Lücke ausfüllen.

61 Frequenzen kommen nur einmal, andere wenige Male, manche sehr häufig vor. Am besten besetzt sind die Abschnitte von 241—320, die 62,7% der Fälle umfassen. Auch hier sind einige Frequenzen vereinzelt, während andere auffallend bevorzugt werden. Die F 270 findet sich am meisten, und zwar bei 48 Leuten. Verfolgt man die Tabelle 1

[1] Ohm: Augenzittern als Gehirnstrahlung. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1925.

von 240—360, so erkennt man sofort, daß die Frequenzen, die durch 6 teilbar sind, viel häufiger vorkommen als die Zwischenstufen. Das hat gewiß zum Teil etwas mit der Multiplikation der ganzen F in einer 10 sec-Strecke zu tun, da manchmal Bruchstücke einer Schwingung nicht

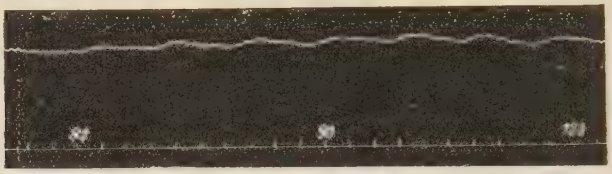

Abb. 1. Ny. 2681. 1944: 36 J. alt. 5.0. F 219.

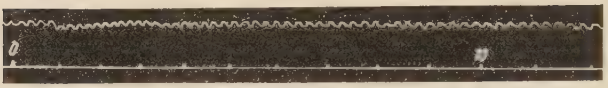

Abb. 2. Ny. 2584. 1941.: 48 J. alt. 0.0. F 276.

Abb. 3. Ny. 1885. 1929: 24 J. alt. 0.0. F 288.

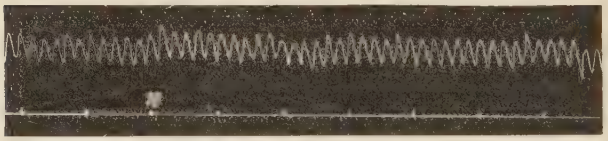

Abb. 4. Ny. 1702. 1927: 47 J. alt. 0.0. F 333.

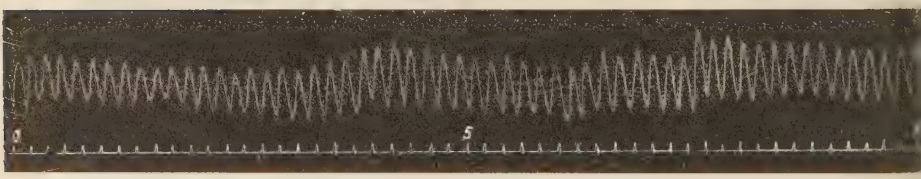

Abb. 5. Ny. 2307. 1935: 34 J. alt. 0.0. F 346.
Die Abbildungen 1—5 sind auf $^3/_4$ verkleinert.

berücksichtigt sind. Wäre letzteres geschehen, so müßten manche Frequenzen um 1—3 höher angesetzt werden. Aber auch dann bliebe die Anhäufung an gewissen Stellen der Tabelle bestehen.

Die Tabelle 1 umfaßt mit 109—558 mehr als 2 Oktaven. Das Klavier hat in diesem Bereich nur 29 Stufen. Mein Radioapparat enthält die Namen von 117 Sendern. Das Frequenzband der Augenzitterer ist also viel reichhaltiger. Ich habe schon 1923, als ich erst über 141 Fälle verfügte, der Tonleiter des Klaviers eine Tonleiter des Az. d. B. gegenüber-

gestellt, die schon 69 Stufen enthielt. Könnte man die Minutenfrequenz des Az. d. B. in die Sekundenfrequenz umwandeln, so wäre es hörbar, und zwar bei 4 der oben angeführten Fälle als „Ton", ähnlich der Stimmgabel, bei dem Fall der Abb. 2 dagegen als „Klang", zusammengesetzt aus dem Grundton 276 und dem 1. Oberton 552.

Fragen wir nach der Ursache dieser Mannigfaltigkeit, so müssen wir uns zunächst über das Wesen des bergmännischen Augenzitterns klar werden. Meine Auffassung besteht darin, daß in der gesamten optischen Bahn und in den angeschlossenen motorischen Neuronen rhythmische Oscillationen herrschen, deren physiologische F beim Menschen noch unbekannt ist, wenn wir von den α- und β-Wellen absehen. Wahrscheinlich ist sie in den einzelnen Neuronen und auch von Mensch zu Mensch verschieden. Im Az. d. B. offenbaren sich letzten Endes die rhythmischen Vorgänge in den motorischen Neuronen des vestibulären Kernapparates, die ich als *binokulare Schaltsysteme* bezeichne. Das Wesen des Az. d. B. besteht nun darin, daß diese physiologischen Frequenzen, die vielleicht über 600, vielleicht auch über 960 oder noch höher liegen, sich in *pathologische* Frequenzen umwandeln, die in der Mehrzahl der Fälle unter 400 liegen, wobei die Amplitude (Voltzahl) steigt. Das Az. d. B beruht also auf einer „Verstimmung", die durch optische und vestibuläre Faktoren herbeigeführt wird. Die einen wirken infolge der mangelhaften Grubenbeleuchtung von der Netzhaut, die andern infolge von Bücken und Erschütterungen des Körpers von den Labyrinthen her. Das sind die *äußeren Ursachen* des Az. d. B.

Mit ihrer Heranziehung kommen wir aber noch nicht zu einer befriedigenden Erklärung der Einzelfrequenzen. Die obigen Faktoren brauchen eine mehr oder minder lange Zeit, um das Az. herbeizuführen. Die Dauer der Grubenarbeit bzw. das Lebensalter spielt in der Frequenzfrage eine Rolle. Man kann aber nicht sagen, daß hohe Frequenzen nur bei jungen und niedrige nur bei alten Leuten vorkommen. Das umgekehrte Verhalten ist häufig. Die F sinkt nicht in jedem Bergmannsleben von langer Dauer stufenweise von einem hohen auf einen niedrigen Wert. Das Az. kann in einem Falle plötzlich mit der F von 276 beginnen und wir wissen nicht, wie diese plötzliche Umwandlung der hohen physiologischen F in diese Niederfrequenz zustande kommt. Andererseits finden sich Frequenzen von 109—130 niemals im Beginn des Az. Ihnen sind höhere Frequenzen vorausgegangen, die nicht zur Beobachtung gelangt sind. Der Mann mit der F von 114 war allerdings erst 28 Jahre alt, hatte aber bereits eine 12jährige Arbeitszeit unter den früheren ungünstigen Bedingungen hinter sich. Der Mann mit der F von 109 war 51 Jahre alt und wahrscheinlich etwa 35 Jahre unter Tage. Der Mann mit der F von 423 war 39 Jahre alt und etwa 23 Jahre in der Grube. Er hatte sich also seine hohe F bewahrt.

Neben den schädlichen Arbeitsbedingungen und der Dauer der Grubenarbeit müssen wir zur Erklärung der Mannigfaltigkeit der Eigenfrequenzen annehmen, daß die Organisation der Neurone in der optisch-oculomotorischen Bahn, besonders in den Vestibulariskernen, individuell verschieden ist, wodurch eine verschiedene Höhe der physiologischen F zustande kommt. Darauf weist auch die Tatsache hin, *daß es Augenzitternfamilien gibt, die auf gleicher Welle senden.* Ich habe ziemlich häufig Frequenzgleichheit beobachtet bei Vater und Sohn, Onkel und Neffe und 2 Vettern, die gewiß nicht die gleiche Arbeit verrichtet haben.

Hier kann ich auch auf den schon erwähnten vestibulären Wechselstromnystagmus (v. Romberg-Ohm) hinweisen, der in Form von Raddrehung auftritt. Die Raddrehung ist beim Az. d. B. besonders häufig, teils für sich allein, teils, wie besonders die Spiegelnystagmographie ergeben hat, kombiniert mit waagerechtem oder senkrechtem Az. Wir sind jetzt imstande, jede Einzelfrequenz des Az. d. B. durch eine Wechselstromreizung des Ohres zu erzeugen, allerdings beim Menschen nur in Form von Raddrehung, beim Kaninchen in Form von gegensinnig-vertikalem Augenzittern, das beim Az. d. B. auch vorkommt. Der vestibuläre Wechselstromnystagmus lehrt auch, daß die gleichen vestibulären Neurone innerhalb eines großen Frequenzbereichs stimmungsfähig sind, wie auch die F des Az. d. B. durch verschiedene Versuchsbedingungen (Beleuchtung, Augenstellung, Konvergenz, Fusion) erheblich verändert werden kann[1].

Mit der Entdeckung des *pendelförmigen* vestibulären Wechselstromnystagmus haben wir die alte Lehre, daß jede Reizung des vestibulären Systems zu Rucknystagmus führt, widerlegt. Diese Tatsache wird auch von den neueren Theoretikern des Az. d. B. nicht gewürdigt, wie ja auch die Bedeutung des Frequenzproblems seit Jahrzehnten übersehen worden ist.

Das Augenzittern der Bergleute ist ein schönes Beispiel der Mannigfaltigkeit in der Natur, von der wir noch viele Beispiele aus unserem Fach anführen können. Bei Wirbeltieren sind die Stäbchen und Zapfen skleralwärts, im hochorganisierten Auge der einfach gebauten Cephalopoden dagegen glaskörperwärts gerichtet. Bei höheren Säugern besteht der Musculus obliquus sup. aus dem langen muskulären und dem kurzen sehnigen Anteil zwischen Trochlea und Augapfel. Bei niedrigeren entspricht er aber genau dem Musc. obl. inf. Warum ist er nicht auf dessen

[1] Hinzuweisen wäre hier auch auf die Versuche von Spiegel-Philadelphia. Er hat das Labyrinth von Katzen mit intermittierenden (faradischen) Stromstößen zwischen 1 und 27 Hz gereizt. Die erzeugten Augenbewegungen waren zum Teil synchron, zum Teil nicht; zum Teil ruckförmig, zum Teil meines Erachtens pendelförmig. [Arch. of Otolaryng. **33**, 572 (1941).]

Stufe stehengeblieben und warum ist letzterer nicht auch umgebaut? Worin liegt die Erklärung dieser Mannigfaltigkeiten? Gott spielt!

Zusammenfassung.

1. Das Band der Minutenfrequenz des Augenzitterns der Bergleute weist bei 1000 Fällen 178 Einzelfrequenzen zwischen 109 und 558 auf.

2. Sie beruhen teils auf den schädlichen Arbeitsbedingungen (mangelhafte Grubenbeleuchtung und Labyrinthreizung), teils auf der Verschiedenheit der persönlichen Organisation der oculomotorischen Bahn, in erster Linie gewisser Teile des zentralen vestibulären Kernes.

Prof. Dr. med. Johannes Ohm, Bottrop (Westfalen),
Kirchhellenerstr. 14.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 546—552 (1953).

Aus der Augenklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. Custodis).

Histochemische Untersuchungen an der Netzhaut.

Von
Hans Pau.

Mit 6 Textabbildungen.

Wie für die meisten Organe so ist der Stoffwechsel auch für die Netzhaut sowohl in morphologischer als auch in funktioneller Hinsicht von entscheidender Bedeutung. Eine große Anzahl von Autoren (Warburg, Posener und Negelein, Dittler, Oguchi, Campos, Santoni u. a.) konnte sowohl eine anaerobe als auch eine aerobe Glykolyse in der überlebenden Netzhaut nachweisen. Nach Weve und Fischer wird dabei von der normalen Netzhaut nur ein Molekül Zucker oxydiert, während 6 Moleküle glykolytisch abgebaut werden. Dagegen nimmt allerdings Oguchi an, daß die unbeschädigte Netzhaut (von Kaninchen) in vivo nicht glykolysiert. Die Atmungsintensität (Reduktion des o-Dinitrobenzols) ist nach Fischer am Auge am größten, in der Linse > Netzhaut > Uvea > Hornhaut und Sklera. In Hinsicht auf die Größe des Stoffwechsels stehen sich die Retina und die graue Hirnsubstanz am nächsten (Weinstein). Nach Belichtung stellten Angelucci, Lodato, Dittler u. a. eine Verschiebung der alkalischen Reaktion der Dunkelnetzhaut zur sauren Seite hin fest, wobei es sich um ein durch Lichtwirkung bedingtes Freiwerden anorganischer Phosphorsäure aus organischer Bindung handeln soll (Lange und Simon). Bei Dunkeladaptation fand Campos einen vermehrten, dagegen bei Belichtung einen verminderten Sauerstoffverbrauch der Netzhaut. Das in der Netzhaut gefundene Glykogen (Oguchi, Majima) wird von Schmitz-Moormann in das Myoid, den contractilen Teil des Zapfeninnengliedes, verlegt, wo auch der Säuerungsprozeß vor sich gehen soll.

Die Retina verwehrt nach Key sowohl den sauren (Fluorescein, Eosin, Erythrosin, Orange G, Lichtgrün F. S., Fuchsin S.) als auch den basischen Farbstoffen (Methylenblau, Safranin O., Fuchsin, Neutralrot) den Durchtritt. Auch für kolloidale Farbstoffe — wahrscheinlich auch für andere Kolloide — ist sie ebenso undurchlässig wie für NaCl, J, Lithium, Natriumlactat, Natriumferrocyanid, Harnstoff, Glykokoll, Glykose. Diffundieren kann dagegen wohl Wasser. Erst bei Autolyse tritt Durchlässigkeit auch für die genannten Substanzen ein. Da es nicht ausgeschlossen erscheint, daß für den normalen Stoffwechsel (die normale Elektrolyt-Flüssigkeitsverteilung) die Lage bzw. Verteilung gewisser

Fermente von bestimmender Bedeutung ist, soll auch hier einmal, ähnlich wie wir es gemeinsam mit Rummel für die Linse getan haben, die Lokalisation bestimmter Fermente bzw. Fermentgruppen in der Netzhaut histochemisch untersucht werden.

Wir verwandten bei unseren Untersuchungen einmal das Triphenyltetrazoliumchlorid, das bei PH 7 und einem Redoxpotential von unter — 170 mV zur Entwicklung von roten Formazankristallen führt (Kuhn und Jerchel), und das andere Mal das p-Phenylendiamin, das bei stark positivem Redoxpotential zur Entwicklung von schwarzen p-chinoiden Farbstoffen Veranlassung gibt. Ein Oxydasenachweis in der Netzhaut, besonders im Kern der Stäbchen und Zapfen, wurde bereits früher von Majima erbracht, und auch Schall fand eine starke Nadi-Oxydasereaktion in den Körner- und Ganglienzellschichten sowie den Innengliedern der Stäbchen und Zapfen. Bei den Gefäßen wurde von Schall eine positive Nadi-Oxydasereaktion im Bereiche der Gefäßendothelien und der polynucleären Leukocyten gefunden, wobei die Capillarquerschnitte je nach dem Füllungszustande mehr oder weniger gefärbt erschienen.

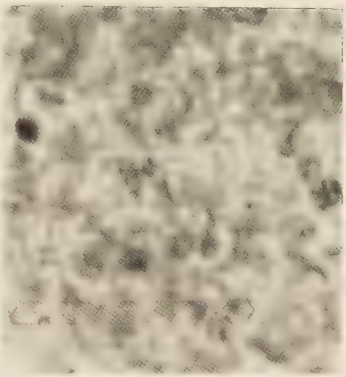

Abb. 1. Schwarzkörnige p-chinoide Farbstoffe in den Zellen und Kernen der Stäbchen- und Zapfenschicht. 1:600.

Auch wir kontrollierten zunächst die Lage des Cytochrom-Cytochromoxydase-Systems in der Netzhaut. Dazu injizierten wir in den Bulbus frischer Tieraugen (von Rind, Hammel, Schwein) 2 cm^3 bzw. 1 cm^3 0,1%iges p-Phenylendiamin (in isotonischem Phosphatpuffer PH 7,4), das, wie gesagt, bei stark positivem Redoxpotential Schwarzfärbungen in Form von körnigen Granulationen hervorruft. Nach etwa 8 Std wies die dann den Augen entnommene Netzhaut tatsächlich eine solche körnige Schwarzfärbung der Zellen auf, und zwar waren vornehmlich die Zellen im Bereiche der Stäbchen-Zapfen (Abb. 1) betroffen, aber auch einzelne Zellen der übrigen Netzhaut hatten eine Umfärbung erfahren. Ganz besonders stark verfärbt hatten sich jedesmal die Zellkerne. Bestimmte Netzhautpartien, so die oberflächlichen Nervenfaserschichten und auch die Blutgefäße, waren dagegen bei uns weitgehend ungefärbt geblieben. Im Gegensatz zu den Gefäßen hatten deren Blutkörperchen deutlich eine dunkel violett-schwarze Farbe (Abb. 2) angenommen, die zum Teil auf der starken Färbung der polynucleären Leukocyten und zum Teil vielleicht auf der nach Bildung von Methämoglobin in den Erythrocyten hier dann auftretenden sekundären Verfärbung beruhen dürfte.

Bei einer zweiten Versuchsserie wurden, ebenfalls wieder in den Glaskörper frischgeschlachteter Tiere, 1—2 cm³ einer 1%igen Triphenyl-

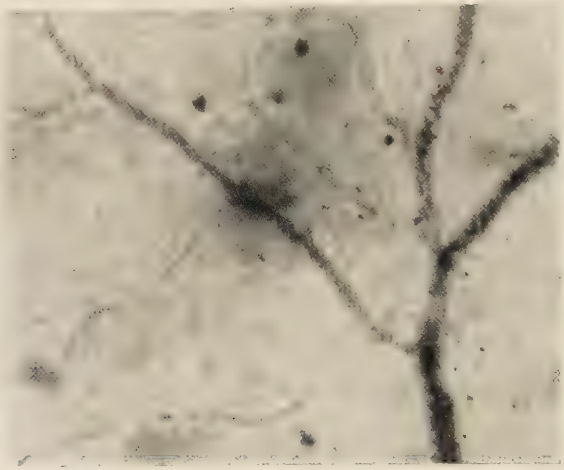

Abb. 2. Schwarzkörnige p-chinoide Farbstoffe in den Blutkörperchen der Netzhautgefäße. 1:300.

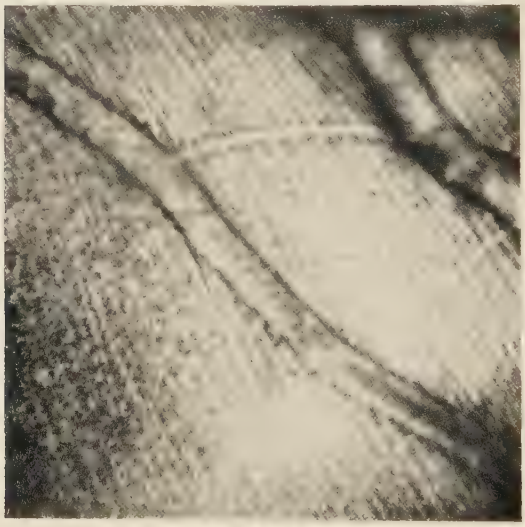

Abb. 3. Formazankristalle in den Gefäßwänden und um die Nervenfasern der inneren Netzhautschicht. 1:300.

tetrazoliumchloridlösung (in isotonischem Phosphatpuffer PH 7,4) injiziert. Auch diesmal entnahmen wir die Netzhäute den Bulbi nach einer Verweilzeit von etwa 8 Std.

Im Gegensatz zu oben wurde nun hierbei gerade im Bereiche aller Gefäßwände eine besonders intensive Rotfärbung (rote Formazankristalle) gefunden (Abb. 3). In den größeren Netzhautarterien besteht bekanntlich anatomisch eine geschlossene Media aus drei Lagen von Ringmuskelzellen, in den kleineren Gefäßen weist diese nur noch eine Lage dieser Zellen auf; die dünnen Wände der präcapillaren Arterien, Capillaren und postcapillaren Venen zeigen Pericyten, die offenbar den sehr zarten adventitiellen Zellen entsprechen (Lauber). An unseren Präparaten wird bei stärkerer Vergrößerung deutlich, daß sich die roten Formazankristalle in den größeren Gefäßen zirkulär — man könnte dabei an die glatte Ringmuskulatur denken — anordnen. Interessant ist ihre Lagerung an den Gablungsstellen dieser Gefäße, hier sind sie nämlich in der einen Hälfte des Gefäßumfanges anders gerichtet als in der anderen (Abb. 4). Je kleiner die Gefäße werden, um so mehr verschiebt sich die Richtung der Kristalle zur Längslage hin (Abb. 5), es scheint also ihr Verlauf weitgehend dem der Pericyten zu entsprechen. Die Capillaren erkennt man schließlich nur noch an den roten in Längsrichtung verlaufenden, dicht beieinanderliegenden Formazankristallen. Die in den Gefäßen enthaltenen Blutkörperchen sind ungefärbt und erscheinen nur als Schatten. Massenhaft finden rote Kristalle sich wieder an der ganzen inneren Begrenzung der Netzhaut. Sehr stark gefärbt ist ferner die Nervenfaserschicht. Peripher heben sich an ihr dünne, etwas wellige rote Kristallinien — bei denen an die peripheren Nervenfasern gedacht werden könnte — recht deutlich ab (Abb. 6). Zwischen ihnen leuchten punktförmige rote Kristalle verschiedener Größe auf. In mehr zentralen Netzhautpartien laufen außerdem punktförmige rote Linien, jeweils ungefärbte Streifen zwischen sich stehen lassend, parallel nebeneinander her, anscheinend sind hier also die Nervenfasern selbst von den roten Formazankristallen umgeben (Abb. 3). (Auch die Parenchymfasern der Linse werden zum Teil von Formazankristallen eingescheidet.) Die ganze übrige Netzhaut ist durchsetzt von mäßig vielen roten verschieden großen punktförmigen Kristallen (Abb. 6).

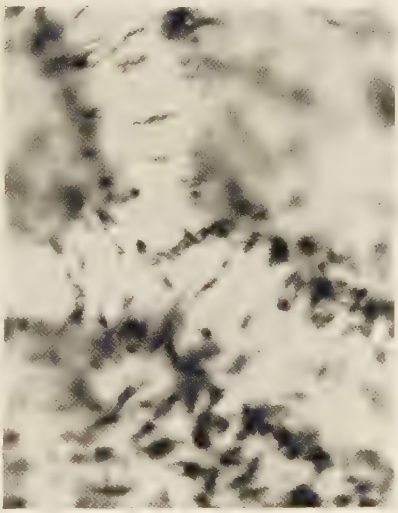

Abb. 4. Lage der Formazankristalle in der Wand eines großen Netzhautgefäßes (Gabelungsstelle). 1:600.

Diskussion.

Wenn eine Deutung dieser Befunde versucht werden soll, dann möchte ich von der offenbar bestehenden spezifischen Verteilung des

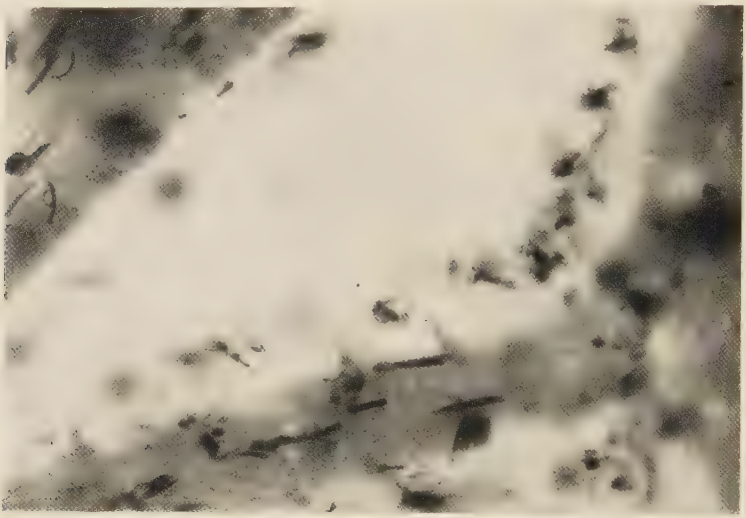

Abb. 5. Lage der Formazankristalle in der Wand kleinerer Netzhautgefäße. 1:1000.

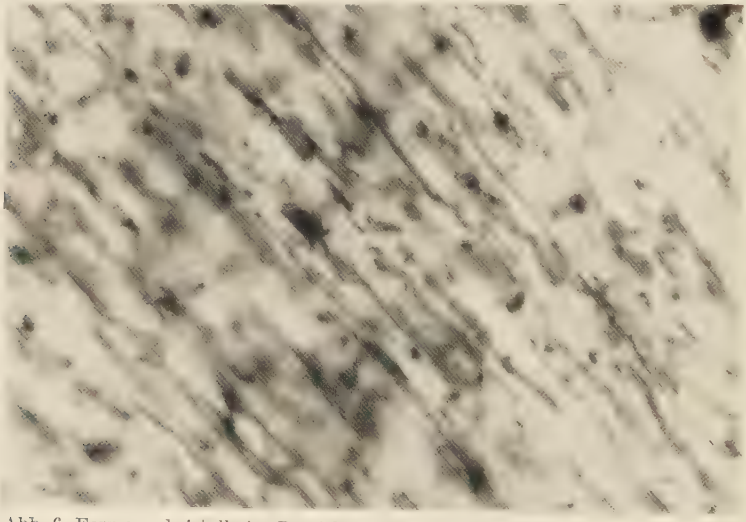

Abb. 6. Formazankristalle im Bereiche der inneren peripheren Netzhautschicht (Äquatorhöhe). 1:600.

Dehydrase- und des Cytochrom-Cytochromoxydase-Systems an den Gefäßen ausgehen. Die Gefäßwände zeigen rote dichte Formazankristalle, die offenbar in ihrer Lage weitgehend der glatten Muskulatur ent-

sprechen. Umgekehrt zeigen die weißen gelapptkernigen Blutkörperchen eine deutliche schwarze Färbung (Cytochrom-Cytochromoxydase), und auch die roten Blutkörperchen sind, vielleicht auf dem Umweg über die Methämoglobinbildung, dunkel gefärbt. Während hauptsächlich die spezifischen äußeren Netzhautzellen — besonders deren Kerne — wie auch andere Körperzellen eine starke Cytochrom-Cytochromoxydase-Reaktion zeigen, sind, am stärksten im Bereiche der inneren Begrenzung der Netzhaut, größere und kleinere Formazankristalle erkennbar. Die Nerven in der Nervenzellschicht erscheinen wie von einem Mantel von Formazankristallen umgeben. Da Formazan fettlöslich ist, kann von den markierten Fermenten (Dehydrasen) topographisch nur gesagt werden, daß sie sich in nächster Nachbarschaft der ausgefallenen roten Kristalle befinden dürften. Durch die Formazankristalle werden stark negative Redoxpotentiale (von —170 mV bei PH 7) angezeigt, es kommen also für die Formazanbildung außer den Dehydrasen auch noch andere Redoxstoffe, wie Ascorbinsäure, Glutathion usw., in Betracht. Ähnlich so, wie es für den Plexus chorioideus von Flexner und Stiehler angenommen wurde, könnte auch für die Netzhaut die Anhäufung der Dehydrasen mehr im Bereiche der inneren Netzhautabschnitte und der Cytochrom-Cytochromoxydase mehr in den äußeren spezifischen Netzhautzellen von Bedeutung für aktive Transportvorgänge (Elektrolyt-Flüssigkeitsverteilung) sein,

Kommt es zu einer Schädigung des Netzhautstoffwechsels im Sinne der Mangelernährung oder der Vergiftung, so kann, z. B. bei der Embolie, der aktive Transport zwischen Gewebe und Flüssigkeit nicht mehr vonstatten gehen, und es resultiert eine Elektrolyt-Flüssigkeitsverschiebung. Auf Grund des erhöhten kolloid-osmotischen Druckgefälles zwischen den Gewebs-Zelleiweißen und dem Serum bzw. dem Glaskörper erfolgt infolge der Flüssigkeitsaufnahme eine Quellung der Netzhaut, die als grau-weißes Ödem imponiert und schnell zu einer irreparablen Schädigung und Denaturierung der spezifischen Zellen der Netzhaut führt. Wird die normale Ernährung in kurzer Zeit wieder hergestellt, so ist eine Repolarisation der Membranen (Endothelien — glatte Muskulatur, Nervenoberfläche) nicht ausgeschlossen, und es kann aktiv die normale Elektrolyt-Flüssigkeitsverteilung wieder hergestellt werden, was dann, falls die Zelleiweiße nicht schon stärker geschädigt waren, zur restitutio ad integrum führt.

Im Sinne dieser Erklärung lassen sich auch die Ödeme nach Traumen (Berlinsche Ödeme) nach starken Blutverlusten (Magenulcus, Metrorrhagien usw.), die cotton-wool-Herde, die Sternfigur in der Macula, sowie ein Teil der Stauungspapillen als durch eine Stoffwechselschädigung mit anschließender Elektrolyt-Flüssigkeitsverschiebung bedingt auffassen.

In den gleichen Rahmen fällt wahrscheinlich auch die graue Netzhautverfärbung-quellung bei frischer Retinitis und Chorioretinitis sowie nach Diathermiecoagulation von Netzhautablösungen (wenigstens soweit als hier keine direkte Hitzecoagulation vorliegt).

Zusammenfassung.

In der Netzhaut fand sich ein stark negatives Redoxpotential (Dehydrasen, Ascorbinsäure, Glutathion) nach Anwendung des Triphenyltetrazoliumchlorids hauptsächlich in den Gefäßwänden, sowie in den inneren Schichten der Netzhaut. Umgekehrt war das Redoxpotential stark positiv (Cytochrom-Cytochromoxydase-System) vor allem in den Zellen (und Kernen) der Stäbchen-Zapfenschicht sowie in den polynucleären Leukocyten. Die Befunde lassen es als denkbar erscheinen, daß die spezifische Verteilung von Fermenten für aktive Transportvorgänge in der Netzhaut (Elektrolyt-Füssigkeitsverteilung) von Bedeutung sind.

Literatur.

Angelucci, A.: Zit. nach Dittler. — Campos, R.: Ann. Ottalm. **64**, 456, 538, 577 (1936). — Dittler, R.: Pflügers Arch. **117**, 295 (1907); **120**, 44 (1907). — Schieck-Brückner: Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Bd. 2, S. 112 (1932). — Fischer, F. P.: Klin. Mbl. Augenheilk. **90**, 245 (1933). — Flexner, L. B., u. R. D. Stiehler: J. of Biol. Chem. **126**, 603, 619 (1938). — Key, H.: Sv. Läk. sällsk. Hdl. **58**, 165, 201 (1932). — Kuhn, R., u. D. Jerchel: Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 941, 949 (1941). — Lange, H., u. M. Simon: Z. physiol. Chem. **120**, 1 (1922). — Lauber, H.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie von Möllendorff, Bd. III. 1936. — Lodato: Zit. nach Dittler. — Majima, K.: Graefes Arch. **115**, 286 (1925). — Oguchi, T.: Acta Soc. ophthalm. jap. **36**, 1203 (1932); **40**, 1568 (1936); **41**, 2029 (1937). — Pau, H., u. W. Rummel: Zur Histochemie der Linse. Pflügers Arch. (im Druck). — Schall, E.: Graefes Arch. **115**, 666 (1925). — Schmitz-Moormann, P.: Graefes Arch. **118**, 506 (1927). — Warburg, O., K. Posener u. E. Negelein: Biochem. Z. **152**, 309 (1924). — Weinstein, P.: Klin. Mbl. Augenheilk. **89**, 552 (1932). — Weve, H. J., et F. P. Fischer: Annales d'Ocul. **175**, 817 (1938).

Dozent Dr. H. Pau, Düsseldorf,
Augenklinik der Medizinischen Akademie.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 553—560 (1953).

Aus der Augenklinik und dem Pathologischen Institut der Universität Rostock (Direktoren: Prof. Dr. Comberg; Prof. Dr. H. Loeschcke).

Über Beobachtungen am Auge caissonkranker Tiere.

Von

V. Kittel und W. Schubert.

Luftembolien haben während der letzten Jahrzehnte zunehmend an Bedeutung gewonnen und sind besser erkannt worden. Gasembolien bzw. autochthone Gasentbindung liegen jeder Caisson-Krankheit zugrunde. Auf das Jahr 1913 geht eine experimentelle Studie von Stargardt zurück, der, chirurgisch-klinischen Belangen entgegenkommend, an Affen und Kaninchen den Augenhintergrund bei künstlich gesetzten Luftembolien beobachtete. Er beschrieb den für arterielle Luftembolie charakteristischen Befund des Einschließens von silberhell glänzenden Luftperlen in die Arterien des Augenhintergrundes, die Spasmus auslösten und später wieder verschwanden. Seinem Mitarbeiter Wever gelang es, in entsprechender Weise auch am Menschen bei einem Kollapszustand nach einer Lungenoperation und sogar kurze Zeit nach Eintritt des Todes Luft in den Netzhautarterien bei schneeweißer Papille zu beobachten. In Ergänzung und Fortführung dieser Untersuchungen konnten wir gleichfalls im Tierversuch unter Verwendung der Spaltlampe auch an Conjunctivagefäßen ganz entsprechende Befunde mit teils kompakten, teils in Reihen von Perlen liegenden silberhell glänzenden Gassäulen bzw. Gasblasen beobachten, die nach der Luftinjektion in eine A. carotis unmittelbar oder wenige Sekunden später die periphere Strombahn erreichten. Nähere Einzelheiten können einer 1953 veröffentlichten Arbeit entnommen werden.

Auf diese Erfahrungen aufbauend, erschien es zweckmäßig, im Rahmen ohnehin durchzuführender pathologisch-anatomischer Untersuchungen, die die morphologische Darstellung erhöhten Gasgehaltes in Organen bzw. Organgewebe am caissonkranken Tiere zum Ziel haben, auch diesmal wieder auf etwa auftretendes Gas am Auge zu achten. Das Wesen der Caisson-Krankheit beruht auf dem rückläufigen Freiwerden von Gas, hauptsächlich Stickstoff, bei Druckabfall (Dekompression), das teils im Gewebe, teils im Blute selbst auf dem Wege der sog. autochthonen Gasentbindung entsteht. Unter Vernachlässigung der eigentlichen, autochthonen Entbindung im Gewebe ist über längere Zeit die Caisson-Krankheit mit Gasembolien gleichgesetzt worden. Welche Vorgänge sich in den peripheren Gewebsteilen im einzelnen abspielen,

entzieht sich zum Teil noch unserer Kenntnis; schon aus diesem Grunde und insbesondere um die Verhältnisse am Auge, das bekanntlich in seltenen Fällen auch Sitz von Caisson-Schäden sein kann, näher kennenzulernen, sind vor allem Beobachtungen am Augenhintergrund durchgeführt worden.

In der auf dem Gebiete der Caisson-Krankheit maßgeblichen Monographie von Heller-Mager und v. Schrötter aus dem Jahre 1900 ließ sich ersehen (S. 714), daß zu diesem Zeitpunkt beim Menschen Veränderungen am Auge und Trübungen der Sehkraft nicht bekannt waren, obwohl mehrfach am Augenhintergrund nach Durchblutungsstörungen gefahndet wurde. Im Jahre 1908 berichtet Pick über ophthalmologische Veränderungen bei einem 27 Jahre alten caisson-kranken Mann, bei dem 10 min nach der Dekompression (17 m Wassertiefe, 8 Std Aufenthalt) Gefühl der Müdigkeit, heftige Gliederschmerzen, motorische Schwäche der Extremitäten auftraten. Fünf Tage später wegen Verwirrtheit, Delirien und hohem Fieber Krankenhausaufnahme. Blutungen im Augenhintergrund, Neuritis optica. Am 6. Krankheitstage ergab der Augenbefund eine Papillitis, stark dilatierte Venen, normale Arterien: Ödem in der Maculagegend, weißlich-retinitische Herde in der Maculagegend an den feinen Venenenden. Einen Monat nach Krankheitsbeginn waren die Verhältnisse am Augenhintergrund wieder normal. Die pathologischen Befunde wurden von Pick als Folge von Gasembolien der Netzhaut angesehen, wobei er aber autochthon entbundenes Gas selbst zu keiner Zeit beobachten konnte. Von Metzger sind 1931 Embolien und sekundäre Blutumlaufstörungen beschrieben worden, die zum Bild der Neuritis optica mit Blutungen, zentraler Chorioiditis und Stauungspapille führen können. Carozzi berichtet im „Hygiene du travail" ferner noch von Gesichtsfeldeinengungen, vorübergehender und dauernder Erblindung, manchmal ohne ernsteren ophthalmoskopischen Befund. Neuritis optica mit Ödem der Macula, Pfimlin beobachtete eine doppelseitige Kataraktbildung mit zentraler Sehstörung bei einem Druckluftarbeiter. Die zentrale Sehstörung wurde auf eine Embolie im corticalen Sehbereich zurückgeführt.

Es sind uns bisher noch keine experimentellen Untersuchungen an caissonkranken Tieren, die zu systematischer Auswertung von Befunden am Auge führten, bekannt geworden. Unser Ziel war es, entsprechend unserem früheren Vorgehen bei künstlich gesetzten Luftembolien nun auch die näheren Verhältnisse bei der Entwicklung autochthonen Gases mit sekundären Gasembolien in Beziehung zum Verhalten des Tieres, zum Zeitpunkt der Dekompression und zum Eintritt des Todes und nicht zuletzt auch zum anatomischen Befund festzustellen. In 10 getrennten Untersuchungen sind an 6 Hunden, 3 Katzen und 1 Meerschweinchen

die nachfolgend darzustellenden und im ganzen recht gut übereinstimmenden Ergebnisse erzielt worden.

Um unsere Untersuchungen auch reproduzierbar zu gestalten, ist die Wiedergabe der Versuchsanordnung erforderlich. Die Versuchstiere wurden in einem etwa 30 Liter fassenden Druckkessel hineingegeben und darin unter Verwendung eines Geragekompressors ein Überdruck von 5—6 atü erzeugt. Erfahrungsgemäß zeigen sich schwere Formen der Caisson-Krankheit einmal in Abhängigkeit zu höheren Drucken, zum andern aber auch mit zunehmender Zeit. Diese Erfahrungen können wir auch an unserem Tiermaterial bestätigen. Im allgemeinen überlebten unsere Versuchstiere nach einer Einwirkungszeit von $3^1/_2$ bis 7 Std und einem Druck von 5—6 atü die Dekompression (meist als Drucksturz in 1—2 min durchgeführt) um 6—14 min. Sinnvoll erschien es, einem Hund nach mehrstündigem Aufenthalt im Druckkessel (5 atü) durch Einblasen von Äther zu töten und dadurch den Kreislauf schon für die Zeit des Drucksturzes und die anschließende ophthalmoskopische Beobachtung auszuschalten, um somit direkt die eigentliche autochthone Entbindung von Gas am Auge beobachten zu können (Beobachtung 3). Vor dem Versuch wurde Atropin in die Konjunktivalsäcke zur Weitstellung der Pupille geträufelt, auch ist mehrfach Eunarkon zur Beruhigung injiziert worden. Großer Wert ist auf die Differenzierung von Arterien und Venen am Augenhintergrund gelegt worden, was zunächst beim Hund schwierig scheint (s. auch Lehrbuch Tierärztliche Augenheilkunde von Jakob und Augenheilkunde für Tierärzte von Möller). Entsprechend den genaueren Ausführungen von Leber im Handbuch von Graefe-Saemisch fanden auch wir die Arterien beim Hund dünn mit starken Reflexstreifen und am Rande der Papille entspringend. Die Venen zeigen größeres Kaliber, sind dunkler getönt und bilden in der Papille einen Anastomosenkranz: Im Tapetum lucidum sind die Gefäße nicht oder sehr schwer zu unterscheiden, wir schlossen deshalb dieses Gebiet von unseren Beobachtungen aus.

Um noch größere Sicherheit in der Unterscheidung zu erlangen, haben wir einen bei massiven venösen Luftembolien bekannten Effekt der Stauung von Blut im venösen Stromgebiet ausgenutzt, bei dem gleichzeitig der arterielle Blutdruck absinkt und sich der Füllungszustand verringert. Entsprechend waren auch bei unseren Versuchen zum Zeitpunkt verstärkten Luftgehaltes im rechten Herzen mit auftretenden Dyspnoen die Arterien des Augenhintergrundes auffällig dünn, während sich gleichzeitig die Venen prall füllten.

Beobachtung 1. (Von Prof. Comberg und Dr. Kittel am 7. 3. 53 durchgeführt.) Versuchstier ein $3^1/_2$ kg schwerer Hund, der während 3 Std und 45 min einem Überdruck von 5 atü ausgesetzt wurde. Ruhigstellung durch Eunarcon intra-

venös. Zunächst bei der Dekompression Kreislauf und Atmung noch ordentlich. Bei der Beobachtung mit dem elektrischen Augenspiegel findet sich zunächst während der ersten Minuten keine Veränderung, ein Glitzern von Arterien wird auf normale Reflexion der Gefäßwände bezogen, was sich später auch an einem zweiten jungen Hund in einer Kontrolluntersuchung am normalen Auge bestätigt. 6 min nach der Herausnahme aus dem Überdruck wird das Tier unruhig, in der darauffolgenden 8. min verstirbt es. Nunmehr werden Gasfüllungen zum Teil recht massiver Art in Gefäßen des Fundus und der Papille deutlich und mit der Zeit in verstärktem Maße erkennbar. Bei näherer Inspektion stellt sich heraus, daß es sich um gaserfüllte Venen handelt, während die Arterien großteils spastisch eng erscheinen. Auf der Papille und in der nächsten Nachbarschaft bilden die Venen einen zusammenhängenden mit Gas erfüllten Hohlraum. An einzelnen Stellen zeigen die radiär einmündenden Venen auch rosenkranzartige Einschnürungen und einzelne Gasblasen. In Kenntnis des anatomischen Befundes, daß sich im rechten Herzen bei derartig zu Tode gekommenen Tieren große Mengen Gas finden, wurde eine Kompression des Brustkorbes und gleichzeitig des Bauchraumes durchgeführt, um eine Verschiebung vom Herzraum und den großen Venen — und sei es nur indirekt über dazwischengeschaltete Flüssigkeit — bis in die Retinagefäße hinein zu erreichen. In der Tat war damit eine Verschiebung von Gasblasen in Gefäßen des Augenhintergrundes und jeweils mit dem einzelnen Druckstoß genau kontrollierbar, festzustellen; die Gasblasen bewegten sich in Netzhautvenen distalwärts. Eine Skizze wurde angefertigt. Das andere Auge des gleichen Tieres zeigte gleichartige Verhältnisse in noch etwas stärkerem Maße, wobei auch ein Gasbläschen sich im Glaskörperraum im Abstand von etwa 1 mm (Messung mit dem aufrechten Spiegelbild) vor der Netzhaut befand. Es wurde zuerst daran gedacht, daß diese Gasblase aus einem angerissenen Retinagefäß ausgetreten sei, autochthone Gasentbindung ist jedoch wahrscheinlich. Die Ableuchtung und Beobachtung der Conjunctiva und deren Gefäßverläufe führte zu keinem klaren Ergebnis, was etwaigen Gasgehalt im Gefäßlumen anlangt.

Sektion 2 Std nach dem Tode: Im rechten Herzen pralle Füllung durch Gas und Blutschaum, bei Anschnitt traten gröbere und feinere Gasblasen spontan heraus. Ein Auge wurde dann unter Wasser aus der Orbita herausgenommen und dessen Hintergrund nochmals zur Überprüfung auf Veränderungen beobachtet. Bei der Herausnahme waren bereits eine größere Zahl von Gasblasen entwichen. Es waren eine Verschiebung von Gasblasen und eine Verringerung des Gasgehaltes in den Gefäßen der Retina und Choroidea festzustellen. Um dies zu verhindern, wurde das andere Auge in der Orbita belassen und hier von 10%igem Formalin umspritzt. Nach Abbindung des Halses wurde am tiefen Hals abgesetzt und der gesamte Kopf nach Auftrennung der Lider in 10%igem Formalin fixiert.

Nach Anfertigung von Celloidin-Serienschnitten fanden sich mikroskopisch durch Gasgehalt geblähte Gefäße in der Netzhaut und Choriodea, nur relativ wenige waren noch bluterfüllt. Zur Unterscheidung von Arterien und Venen zogen wir die üblichen Kriterien heran und kamen zu dem Ergebnis, daß auch in einem Teil der Arterien (starke von Muskelzellen gebildete Wand, relativ enge Lichtung gegenüber den Venen) offenbar Gas enthalten war. Celloidinschnitte anderer nicht unter diesen Versuchsbedingungen gestandener Augen zeigten in der Regel Erythrocyten in der nicht weitgestellten Gefäßlichtung.

Beobachtung 2. (4. 6. 53.) Ein gesunder Dackelbastard wurde einem Überdruck von $5^1/_2$ atü über 6 Std ausgesetzt. Nach dem Drucksturz (in $^1/_2$ min vollzogen) zeigte er Frostzittern und etwas Schaum vor dem Maul, im übrigen zunächst kaum

auffälliges Verhalten. Unsere Zeitangaben beziehen sich stets auf die Beendigung des Drucksturzes. Schon 1 min später machte sich frequente Atmung bemerkbar. 2 min nach Drucksturz wurden die Arterien spastisch eng. Einzelne Arterien zeigten Unterbrechungen der Blutsäulen, bei genauerer Beobachtung sah man körnige Strömung. Die Venen waren bisher noch normal gefüllt. 3 min nach Drucksturz erschwerte Atmung. Zu diesem Zeitpunkt traten von der Peripherie und offenbar aus Capillaren kommend, silberhell glänzende Gasperlen in Venen ein, die mit ziemlicher Schnelligkeit mit dem Blutstrom die Papille erreichten. Diese Erscheinung wurde an 2 benachbarten Venen beobachtet. Eine größere Zahl solcher Gasperlen folgten einander in dem zeitlichen Abstand von etwa $^1/_2$ sec und wurden dann von der Peripherie her von größeren Gassäulen abgelöst. In der 4. min nach Drucksturz waren die peripheren Anteile einiger Venen mit Gas gefüllt, das auch weiterhin gegen die Papille vorrückte. 5 min nach Drucksturz vollzog sich letztgenannter Vorgang auch in den übrigen Venen, so daß nun fast sämtliche Venen der Peripherie von silberhell glänzendem Gas ausgefüllt waren. 9 min nach Drucksturz erstmalig kurzfristiger Nystagmus. Langsame tiefe Atmung. 10 min nach Drucksturz auch Venenanastomosen der Papille mit Gas gefüllt. Sonst war das gesamte venöse Gebiet mit silberhell glänzenden Gassäulen angefüllt. Ab und zu sah man in den Venen kleine Blutsäulen, die sich langsam gegen die Papille bewegten. Die Arterien waren eng, Gasblasen konnten in ihnen nicht beobachtet werden. 13 min nach Drucksturz immer noch Bewegung in den Venen. Papille ist blaß geworden. Wenig deutliches Mühlengeräusch mit der Herzaktion. 14 min nach Drucksturz Herzaktion nicht mehr bemerkbar. Exitus.

7 min post mortem langsame Verschiebungen von übriggebliebenen Blutsäulen in Venen in Richtung zur Papille. Wenig später war das gesamte venöse Gefäßsystem der Retina blutleer und silberhell glänzend. Dazwischen lagen einige enge großteils blutgefüllte Gefäße, in denen keine Gasfüllung, sondern nur Unterbrechungen der Blutsäule zu erkennen waren, wahrscheinlich durch Spasmus bedingt. Bei diesen Gefäßen handelte es sich um Arterien, wie es sich aus Beobachtungen schon zu Beginn des Versuches ergab; dieselben Gefäße hatten sich auch schon am Anfang des Versuches spastisch verengt. 16 min post mortem Arterien kaum noch sichtbar, das Venensystem ist praktisch vollständig von Gas ausgefüllt, mit Ausnahme einer einzigen Vene, die im distalen Abschnitt Blut enthält. 23 min post mortem nach Wendung des Tieres am 2. Auge der gleiche Befund. 40 min post mortem keine wesentlichen Veränderungen, Fundus nur wenig deutlich einzusehen.

Weitere 15 min später fanden sich bei der Unterwassersektion im rechten Herzen 25 cm³ feinschaumigen Gases, im linken Herzen nach Anschnitt nur 1 cm³. Eine Gasanalyse ergab 80,5% N_2, 14,0% O_2 und 5,5% CO_2. Bei Anschnitt des Halsrückenmarkes traten 2 Gasblasen aus dem Gewebe bzw. Zentralkanal aus. Hirnoberfläche mit unregelmäßiger Blutfüllung der Gefäße, sonst wie auch die Hirnschnittfläche unauffällig. Bei Anschnitt der Leber stiegen viele Gasblasen auf. Geblähte Lunge, Farbe rosaweiß. Die Unterdruckfixierung bei 350 mm Hg ergab einen in anderer Mitteilung näher beschriebenen Befund mit vorwiegend großen Gaslöchern in der Hirnsubstanz, vor allem im Mark. Zunge mit weitgestellten Gefäßen, Niere und Leber mit erhöhtem Gasgehalt, Herzgefäße durch das Gas weitgestellt.

Beobachtung 3. (26. 3. 53.) Nach $6^1/_2$stündigem Aufenthalt im Druckkessel bei 5 atü Tötung eines $3^1/_2$ kg schweren jungen Hundes durch Einleitung von Äther, ohne dabei größere Druckschwankungen zu erzeugen. $1^1/_2$ Std später Drucksturz und Herausnahme des Tieres im toten Zustand.

Der Augenhintergrund wurde sofort mit dem elektrischen Augenspiegel, zeitweilig auch die Conjunctiva mit der Spaltlampe beobachtet. 6 min nach Herausnahme tauchte in einer Vene auf der Papille eine silberglänzende Gassäule auf, die sich im Gefäßlumen gegen die Peripherie bewegte. Nahezu gleichzeitig füllten sich auch die anderen Venen meist von der Papille sehr bald mit Gas, so daß sich ein völlig verändertes Bild ergab. In der Mitte des Gefäßverlaufes einer Vene bildete sich spontan eine Gassäule aus, die sich nach beiden Seiten vergrößerte mit scharfer seitlich leicht konvexer Abgrenzung gegen das Blut und die Lichtung ständig ausfüllend; es könnte sich hier um eine spontan aus Mikrobläschen entstandene Gasblase gehandelt haben, die sich durch Anlagerung vergrößerte. Die Expansion und Verschiebung der Gassäule in den Gefäßen erfolgte teils in Richtung gegen die Papille, teils peripherwärts. Schließlich fanden sich zwischen den Gassäulen nur noch kleine Blutzylinder, die sich entsprechend mitbewegten. Zum Schluß waren praktisch fast sämtliche Gefäße von silberhell glänzendem Gas ausgefüllt, dazwischen zeigten sich nur spärlich dünne Gefäße, die offenbar Blut enthielten und Arterien entsprachen. Es ließen sich nunmehr auch im Glaskörper (etwa 10 min nach der Herausnahme des Tieres) dicht vor der Netzhaut gelegene Gasblasen erkennen, die durch Zugabe von + 1,0 bis + 2,0 Dioptrien im aufrechten Bild scharf eingestellt werden konnten.

Auch mit der Spaltlampe wurden in vielen tiefen Konjunktivalgefäßen silberhelle Gasblasen gesehen.

Dieser eindrucksvolle Befund ergab sich bei unseren Versuchsverhältnissen und Versuchstieren erst in der Regel 7—14 min nach Eintritt des Todes. Regelmäßig ergab sich ein progredienter Verlauf zunehmender Gasfüllung der Venen. Während post mortem offenbar der größere Anteil des Gases rückläufig aus Venen und Anastomosenverbindungen der Papille einströmte, beobachteten wir intravital (im Agonalzustand bei noch funktionierendem Kreislauf) das Eintreten weniger massiver Gassäulen aus der Peripherie, in einem Falle sogar von Gasperlen dort wahrscheinlich aus Capillaren zugeleitet. Diese letzte Beobachtung gibt uns einen Hinweis für die Entstehung autochthon entbundenen Gases in der Zeit nach der Dekompression im Capillargebiet in engster Verbindung mit dem Gewebe (Diffusionsvorgänge bei erhöhter Gasabsorption an Lipoidsubstanzen, z. B. des Gehirns und nervöser Elemente der Netzhaut). In einem 2. Falle konnte der Spontanzerfall der Blutsäule in einer größeren Vene durch Entstehung einer sich vergrößernden Gasblase beobachtet werden. Nach Differenzierung von Venen und Arterien konnten wir in letzteren Gasblasen nicht feststellen. Hingegen beobachteten wir mehrfach Spasmen, in einigen Fällen auch körnige Strömung am noch überlebenden Tier. Arterielle Embolien wurden nicht gesehen. Wie von cadaverösen Veränderungen am Auge bekannt, wurden die Arterien sehr bald unauffällig. Hingegen zeichneten sich — wie oben erwähnt — das prall mit Gas gefüllte Venensystem silberhell glänzend ab. Dicht vor der Netzhaut im Glaskörperraum wurden mehrfach außerhalb des Gefäßsystems liegende Gasblasen beobachtet.

Die Beobachtung von Konjunktivalgefäßen mit der Spaltlampe ergab ebenfalls Gasgehalt in Gefäßen, wobei eine Differenzierung in Arterien und Venen nicht möglich war.

Wir nehmen an, daß bei Menschen derartige und zum Teil massive Befunde am Augenhintergrund noch nicht beobachtet wurden, weil in der Regel der Druckabfall nach Arbeit in Caissons nicht mehr als 3,5 atü beträgt, da dieser Maximaldruck gesetzlich festgelegt ist. Zum anderen ist die Arbeitszeit und damit auch die Sättigung des Gewebes mit zur Absorption kommenden Gases, hauptsächlich Stickstoff, beschränkt. Drittens führt die Ausschleusung zu einer mehr allmählichen Abgabe von Gas aus dem Blute und dem Gewebe. Unsere Tiere wurden hingegen sehr scharf in Versuch genommen mit Druckhöhen, die zum Teil über 5 atü während 4—7 Std lagen, die Dekompression wurde als Drucksturz durchgeführt. Von älteren Experimentatoren, die in größeren Reihenuntersuchungen im Tierversuch die Druckfall- bzw. Caisson-Krankheit untersuchten, ist der Augenhintergrund offenbar nicht überprüft worden.

Schwer zu erklären ist der Umstand, daß wir in Arterien keine Gasembolien beobachtet haben. Aus Vorstellungen der Klinik und eigenen anatomischen Beobachtungen mit Embolien in Endgebieten von Hirnarterien wären solche zu erwarten. Anscheinend ergeben sich für den Kreislauf durch das massive Freiwerden von Gas in der Blutbahn mit dem Festfahren vor der Lungenstrombahn und im rechten Herzen sehr bald starke Störungen, die arterielle Embolien wohl in noch besser durchblutete und lebenswichtige Gefäßabschnitte gelangen lassen, während die Peripherie und vermutlich auch das Auge ausgeschaltet wird. Zweitens ist die Beobachtung der relativ dünnen und vielfach spastisch verengten Arterien am Augenhintergrund des Hundes erschwert.

Setzt man die vorliegenden Beobachtungen in Beziehung zu Luftembolien, so ergeben sich weitgehend ähnliche Verhältnisse wie bei experimentellen venösen Luftembolien, was einerseits das Gefäßsystem des Augenhintergrundes, zum anderen die große Strombahn zwischen rechtem Herz und Lunge anbelangt. Entsprechend starben unsere Tiere auch an einem Rechtsversagen des Herzens.

Gasembolien im Sinne von arteriellen Luftembolien können sich einmal durch Zusammentreten von feinen Gasblasen in der arteriellen Strombahn, zweitens aber aus dem Übertritt von Gas aus dem venösen Gebiet durch Passage des Lungenkreislaufes ergeben.

Klinisch ergibt sich in weitläufiger Bezugnahme auf eine Arbeit von Hirsch die Möglichkeit der retrograden Luftfüllung von Netzhautvenen bei Kieferhöhleneingriffen mit nachfolgenden Luftdurchblasungen.

Literatur.

Bohnenkamp, H.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (58. Kongr.) **1952**. — Gerbis u. Koenig: Drucklufterkrankungen. Arbeit u. Gesdh. **1939**, H. 35. — Heller, Mager u. v. Schrötter: Luftdruckerkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Caisson-Krankheit. Wien 1900. — Metzger: Handbuch der ärztlichen Begutachtung, herausgeg. von Lieninger, Weichbrodt, Fischer. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1931. — Pfimlin: Klin. Mbl. Augenheilk. **92**, 54 (1934). Pick: Augenerkrankungen bei Caisson-Arbeitern. Zbl. prakt. Augenheilk. **1907**, 169. — Schreiber, J., u. W. Schubert: Z. inn. Med. 8, 142 (1953). — Stargardt: Beitr. Klin. Tbk. **28**, 479. — Wewer, Eugen: Beitr. klin. Tbk. **31**, 159 (1914).

Anschluß an das Schrifttum über Luftembolien.

Felix, W., u. H. Loeschcke: Bruns' Beitr. **179**, 321, 357 (1950). — Hirsch, Caesar: Klin. Mbl. Augenheilk. **1920 II**, 625. — Schubert, W.: Virchows Arch. **321**, 77, 295 (1951/52); **322**, 472, 488, 494.

Dr. V. Kittel, Univ.-Augenklinik, Rostock.

Dr. W. Schubert, Pathologisches Institut der Universität Rostock.

Handbuch der inneren Medizin

Vierte Auflage. Herausgegeben von Prof. Dr. **G. von Bergmann,** München, Prof. Dr. **W. Frey,** Bern, und Prof. Dr. **H. Schwiegk,** Marburg a. d. Lahn. In 10 Bänden. Jeder Band des Handbuches ist einzeln käuflich.

Vor kurzem erschien:

Fünfter Band:

In drei Teilen. (Die drei Teile werden nur zusammen abgegeben.)

Neurologie

Bearbeitet von E. Bay, P. E. Becker, G. Bodechtel, R. Brun, H. Demme, O. Gagel, H. W. Gruhle, J. Hallervorden, R. Hassler, F. Hiller, H. Jantz, R. Jung, H. Kalm, J. Klaesi, F. Laubenthal, F. Lüthy, R. Mallison, H. Pette, T. Riechert, H. Ruf, W. Scheid, H. Scheller, A. Schrader, B. Schulz, H. Selbach.

Redigiert von Professor Dr. **R. Jung,** Freiburg i. Br.

1. Teil: Mit 591 zum Teil farbigen Abbildungen. LV, 1543 Seiten. 1953.
Ganzleinen DM 240.—

2. Teil: Mit 286 zum Teil farbigen Abbildungen. XII, 966 Seiten. 1953.
Ganzleinen DM 176.—

3. Teil: Mit 388 zum Teil farbigen Abbildungen. XXIV, 1531 Seiten. 1953.
Ganzleinen DM 240.—
Gesamtpreis Ganzleinen DM 656.—

Bei Verpflichtung zur Abnahme des gesamten Handbuches Subskriptionspreis
Ganzleinen DM 524.80
1. Teil Ganzleinen DM 192.—
2. Teil Ganzleinen DM 140.80
3. Teil Ganzleinen DM 192.—

Inhaltsübersicht: 1. Teil: **Allgemeine Neurophysiologie.** Die Tätigkeit des Nervensystems. Von R. Jung-Freiburg/Br. — **Allgemeine Anatomie, Physiologie, Pathologie und Symptomatologie.** Periphere Nerven. Von F. Lüthy-Zürich. — Rückenmark. Von F. Hiller-Evanston/Ill. (USA). Vegetatives System. Von O. Gagel-Nürnberg. Gehirn. Von R. Brun-Zürich. Allgemeine Erbpathologie der Nervenkrankheiten. Von B. Schulz-München. — **Neurologische Untersuchungsmethoden.** Klinisch-neurologische Untersuchungsmethoden. Von F. Laubenthal-Essen. Liquor cerebrospinalis. Von F. Lüthy-Zürich. Die Röntgendiagnostik der Hirn- und Rückenmarksräume. Von H. Jantz-Frankfurt/Main. Die Arteriographie und Ventrikulographie. Von T. Riechert-Freiburg/Br. Neurophysiologische Untersuchungsmethoden. Von R. Jung-Freiburg/Br. — **Allgemeine Therapie neurologischer Erkrankungen.** Medikamentöse und physikalische Therapie. Von H. Jantz-Frankfurt/Main. Neurochirurgische Therapie. Von T. Riechert-Freiburg/Br. — 2. Teil: **Die Erkrankungen der peripheren Nerven.** Von H. Scheller-Würzburg. — **Die Erkrankungen des Rückenmarks einschließlich multipler Sklerose und Neurofibromatose Recklinghausen.** Von G. Bodechtel und A. Schrader-Düsseldorf. — **Die Erkrankungen des Rückenmarks und die Neurofibromatose Recklinghausen.** Von G. Bodechtel-Düsseldorf. — **Die multiple Sklerose.** Von A. Schrader-Düsseldorf. — **Die Erkrankungen des vegetativen Systems.** Von O. Gagel-Nürnberg. — **Die Myopathien.** Von P. E. Becker-Tuttlingen. — 3. Teil: **Erkrankungen des Gehirns und seiner Häute.** Die Zirkulationsstörungen des Gehirns und seiner Häute. Von W. Scheid-Köln. Die entzündlichen Erkrankungen des Gehirns und seiner Häute. Von H. Pette und H. Kalm-Hamburg. Syphilitische Erkrankungen des Gehirns. Von H. Demme-Hamburg. Die traumatischen Hirnschädigungen. Von E. Bay-Heidelberg. Raumbeengende Erkrankungen im Schädelinnern. Von H. Ruf-Freiburg/Br. Erkrankungen der Oblongata, der Brücke und des Mittelhirns. Von R. Hassler-Freiburg/Br. Erkrankungen des Kleinhirns. Von R. Hassler-Freiburg/Br. Extrapyramidal-motorische Syndrome und Erkrankungen. Von R. Hassler-Freiburg/Br. Entwicklungsstörungen und frühkindliche Erkrankungen des Zentralnervensystems. Von J. Hallervorden-Gießen. Andere neurologische Erbkrankheiten. Von P. E. Becker-Tuttlingen. Senile und präsenile Hirnkrankheiten. Von R. Mallison-Baden-Baden. Die cerebralen Anfallsleiden: Genuine Epilepsie, symptomatische Hirnkrämpfe und die Narkolepsie. Von H. Selbach-Berlin. Symptomatische Psychosen. Von H. W. Gruhle-Bonn. — **Über Neurosenlehre und Psychotherapie.** Von J. Klaesi-Waldau/Bern. Namen- und Sachverzeichnis für Teil I—III. Jeder Abschnitt enthält ein Literaturverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

DR.WINZER

In unseren Spezialpräparaten

AUGENTROPFEN

Atropinol / Biseptol / Boro-Atropin
Boro-Pilocarpin / D.F.P.-Öl / Dulcargan
Mydrial / Ophtopen-Öl / Ophtopur
Pilocarpol

AUGENSALBEN

Bisrenin / Boro-Hexamin / Dulcargan
Mydrial cum Atropin / Ophtopur
Ophtosept / Peniazol / Penicillin
Penimycin

halten wir Mittel zur Verfügung, die in dem chemischen Aufbau der Wirkstoffe und den physikalischen Konstanten der Zubereitungen wie osmotischer Druck und Wasserstoffionenkonzentration bei den Collyrien und dem Aufteilungsgrad bei den Salben den speziellen Anforderungen der Augenheilkunde entsprechen. Die Präparate werden steril geliefert und bleiben auch im Anbruch steril.

Zuverlässig Bewährt Wirtschaftlich

DR. WINZER / KONSTANZ
CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK

Literatur und Muster auf Anforderung

Diesem Heft liegt je ein Prospekt bei von der Firma Lederle GmbH., München, und vom Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg.

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin W 35, Reichpietschufer 20. — Springer-Verlag Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germany